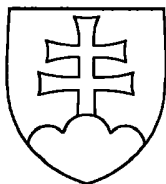


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 04.09.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 32 126.0
(32) Dátum priority: 09.09.94
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 14.01.98
(86) Číslo PCT: PCT/EP95/03473, 04.09.95

(21) Číslo dokumentu:

308-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 01G 7/06

(71) Prihlasovateľ: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hoffmann Hans - Rainer, Neuwied, DE;
Kloczko Malgorzata, Linz, DE;
Roreger Michael, Neuwied, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Implantovateľné, čiastočne biodegradovateľné telieska obsahujúce polyméry, určené na prenos účinných látok do organizmov rastlín**

(57) Anotácia:
Implantovateľné telieska obsahujúce biodegradovateľné polyméry, určené na prenos účinných látok do organizmov rastlín, ktoré obsahujú aspoň jeden hydrofóbny polymér, a pri ktorých je rýchlosť uvoľňovania účinnej látky riadená rýchlosťou biodegradácie. Tieto telieska sú zložené z polyméru, účinnej látky a pomocných látok. Majú tvar pripomínajúci tvar klinca, ktorého hrot je mechanicky odolný a ktorého teleso aj hlavička sú rozdelené na segmenty, z ktorých aspoň jeden obsahuje účinnú látku.

Implantovateľné, čiastočne biodegradovateľné telieska obsahujúce polyméry, určené na prenos účinných látok do organizmov rastlín.

Oblasť vynálezu

Vynález sa týka implantovateľných, čiastočne biodegradovateľných teliesok obsahujúcich polyméry, určených na prenos účinných látok do organizmov rastlín.

Doterajší stav techniky

Na rozdiel od lekárstva a od veterinárneho lekárstva nie je prenos účinných látok do organizmov rastlín prakticky známy. Zvyčajne sa používajú účinné látky buď prenášajú na rastliny striekaním, alebo sa privádzajú do blízkosti koreňov rastlín. Tieto zvyčajné spôsoby aplikácie majú tú nevýhodu, že pri nich dochádza k vysokým stratám, ktoré na jednej strane znamenajú značnú záťaž pre životné prostredie (kontaminácia vzduchu, pôdy a vody), a na druhej strane spôsobujú, že množstvo používaných účinných látok značne stúpa.

Nevýhoda spôsobená stratami účinných látok je obzvlášť závažná v prípadoch, keď sú opatrenia na ochranu rastlín vykonávané v zastavaných oblastiach (aleje, mestské parky), alebo pokiaľ je nutné aplikáciu účinných látok počas vegetačného obdobia niekoľkokrát opakovať, ako to je pri poľnohospodárskych plodinách, ktoré sú v značnej miere napádané škodcami.

Aby sa na jednej strane minimalizovalo nebezpečenstvo zaťaženia životného prostredia a na druhej strane sa dosiahlo predĺženie času, počas ktorého účinné látky pôsobia, boli v minulosti navrhnuté rôzne systémy na uvoľňovanie účinných látok. K takým systémom patria systémy

opísané v dokumentoch EP 0 254 196 a DE 39 22 366. Ide o zariadenia slúžiace na transkutikulárnu, resp. transperidermálnu aplikáciu systémových účinných látok u rastlín. Sú nimi depá vo forme plochých predmetov, pripomínajúcich náplaste, ktoré sú schopné priľnúť na povrch rastliny a ktoré sa s výhodou umiestňujú na zvolené miesto lodyhy rastliny. Ďalej je možné spomenúť systém na uvoľňovanie účinných látok, opísaný v dokumentoch DE-GM 17 60 060 a US-PS 4 766 695. V tomto prípade ide iba o krúžky, navliekané na kmene stromov, ktoré obsahujú látky odpudzujúce, prípadne usmrčujúce hmyz, a tým poskytujú rastline vonkajšiu ochranu. V uvedených dokumentoch sa síce neuvádza žiadny vyslovený odkaz na to, že ide o systémový prenos účinných látok, je však zrejmé, že opísané prípravky môžu byť na tento účel použité.

Systémy na uvoľňovanie účinných látok, ktoré boli doteraz v tomto dokumente opísané, sa umiestňujú zvonku na povrch rastliny. Z tohoto dôvodu je ich nevýhodou, že ich funkcia, založená na ich bezchybnom priľnutí, je ovplyvňovaná podmienkami okolitého prostredia. Okrem toho musia byť tieto zariadenia po vyčerpaní systému zase odstránené. Navyše tieto systémy neponúkajú uspokojujúcu rýchlosť transportu účinných látok, pretože resorpcia týchto látok je sťažená nutnosťou ich prechodu cez bariéry, ktoré predstavujú ťažko priepustné pletivá na povrchu rastlín.

Priamy prenos účinných látok do cievnych systémov rastliny injektovaním, ktorý je opísaný v dokumentoch US 4 078 087, US 4 103 456, CA 1 089 645 a US 3 576 276, sa síce uvedeným nevýhodám vyhýba, vykazuje však iné nedostatky. Pretože prenos účinnej látky nastáva veľmi rýchlo a priamo do cievneho systému, môže pri jeho použití dochádzať k výskytu príliš vysokej koncentrácie účinnej látky a v dôsledku toho k poškodeniu rastliny. Nepriaznivou skutočnosťou je aj to, že je potrebné liečebný postup niekoľkokrát opakovať, aby bola dosiahnutá požadovaná koncentrácia účinnej látky počas dlhšieho času. Tieto

nedostatky môžu byť odstránené použitím prostriedkov na prenos účinných látok umiestnených vo vnútri organizmu rastliny a zaisťujúcich zároveň kontinuálne a dlhodobé dodávanie týchto látok.

Prenos účinných látok do organizmov rastlín pri použití implantabilných zariadení je už síce opísaný v odbornej literatúre (patentové spisy AU 8431497 a JP 58039602), nie je však doteraz vo väčšom meradle realizovaný.

Dokument AU 8431497 sa týka implantovateľného zariadenia vo forme porézneho telieska z keramického materiálu, ktoré sa umiestni do otvoru vyhlbeného v kmeni stromu a ktoré je spojené s externým zásobníkom účinnej látky pomocou kapilár. Pri uvoľňovaní účinnej látky, ktoré prebieha v dvoch krokoch, z ktorých prvý je transport zo zásobníka a druhý je prenikanie poréznym telieskom, je využívaný tlak v prírodnom systéme vyvolávaný transpiráciou a kapilárne sily v poréznom implantáte. Hlavným nedostatkom takého zariadenia je to, že prenos účinnej látky do rastliny závisí výhradne na vodnom hospodárstve vo vnútri organizmu rastliny, čo pri vysokej intenzite transpirácie môže viesť k príliš vysokej koncentrácii účinnej látky. Presné dávkovanie je pri použití takého zariadenia sotva možné. Navyše je používanie takého systému veľmi obtiažne, pretože po ukončení liečebného postupu musia byť implantované telieska zasa odstránené. Implantovaný systém opísaný v dokumente JP 58039602 sa pokúša o odstránenie opísaných nevýhod. V tomto prípade ide o implantovateľné telieska rôzneho vyhotovenia (tabletky, tyčinky, disky a pod.), ktoré sú zhotovené z látok silne absorbujúcich vodu, ako sú napríklad zmesi škrobu a kopolymérov akrylamidu alebo škrobu a kopolymérov akrylonitrilu a hydrofilné kopolyméry, ako je kopolymér etylén-vinylacetát. Tieto systémy sú používané na prenos biologicky aktívnych účinných látok do organizmov stromov, okrem iného pri liečení ochorení, ktoré vyžadujú dlhodobé liečenie, ako je napríklad *ceratocystis*, vyskytujúce sa u *pinus silvestris*. Vkladajú sa do dutiny

(otvoru) vopred vyhlíbeného v kmeni stromu, kde sú ponechané dlhší čas. Nabobtnanie, ktoré je spôsobené absorpciou veľkého množstva vody, je spojené so značným zväčšovaním objemu, čo vedie k tomu, že celý priestor, ktorý implantát obklopuje, je ním vyplnený a príslušný otvor je pevne uzavretý. Dokument síce neobsahuje žiadnu informáciu o tom, že ide o biodegradovateľné implantáty, vzhľadom na ich chemické zloženie sa ale dá usudzovať, že v organizme rastliny môže dochádzať aspoň k ich čiastočnej biodegradácii. V dôsledku toho je možné ich zaradiť medzi čiastočne biodegradovateľné materiály, ktorých výhodou je, že už prípadne nemusia byť z rastlín odstraňované.

Pri týchto systémoch sa však vyskytuje mnoho problémov, ktoré sú v prvom rade dôsledkom ich chemického zloženia. Vzhľadom na to, že obsahujú výhradne hydrofilné polyméry, sú iba v obmedzenej miere vhodné pre silne lipofilné substancie. To platí obzvlášť pre prípady, pri ktorých je potrebná vysoká koncentrácia účinnej látky.

Ďalšou nevýhodou týchto systémov je to, že po ich implantácii do bunkového pletiva rastliny, ktoré je do značnej miery hydratované, dochádza k pomerne rýchlemu uvoľňovaniu účinnej látky. Tým sa síce dosiahnu vysoké koncentrácie účinnej látky, po krátkom čase však dôjde k vyčerpaniu systému. V mnohých prípadoch prenosu účinných látok na rastliny, napríklad pri liečení periodicky sa vyskytujúcich ochorení s vysokou intenzitou pôsobenia infekcie alebo škodcov je však potrebné zaistiť udržiavanie účinnej koncentrácie počas dlhšieho času. Pre také použitia (ako príklady tu môžu slúžiť napádanie jabloní v oblastiach s vysokým množstvom zrážok alebo niektoré ochorenia banánových kultúr) je nutné ako nosič použiť polyméry, ktoré dodávajú systému vlastnosti depa.

Tiež nie je možné pri týchto systémoch uspokojivo riešiť problém strát účinnej látky. Ako už bolo uvedené, vytvorenie vnútorného kontaktu medzi implantovaným telieskom a stenami dutiny je závislé na schopnosti telieska

absorbovať vodu a teda na hydratačnom stave buniek pletiva va mieste aplikácie. Ako je známe, osmotické pomery rastlinných buniek podliehajú veľmi značným výkyvom v závislosti na nárokoch, ktoré sú kladené na systém hospodárenia s vodou organizmu rastliny. Veľmi vysoký alebo naopak veľmi nízky obsah vody v okolí implantátu môžu spôsobovať značné zmeny objemu implantátu a tým môžu ovplyvňovať aj tesnosť uzavretia otvoru v kmeni.

Ďalším nedostatkom tohoto systému je konečne jeho relatívne obtiažna spracovateľnosť v termoplastickom stave, ako aj nedostatočné mechanické vlastnosti, ktoré sú tiež dôsledkom hydrofilného charakteru polymérov, tvoriacich sieť prípravku.

Podstata vynálezu

Cieľom tohoto vynálezu je navrhnúť riešenie horeuvedenej problematiky, ktoré spočíva v príprave biodegradovateľných systémov prenosu účinných látok, ktoré sú vhodné ako pre rýchle a krátkodobé, tak aj pre pomalé a dlhodobé uvoľňovanie, vykazujú uspokojivé mechanické vlastnosti a ktoré je možné pripravovať z dobre termoplasticky spracovateľných formovacích hmôt.

Riešením tohoto problému sú telieska podľa tohoto vynálezu, opísané v patentovom nároku 1. Ďalej bude tento vynález podrobne opísaný.

Sú navrhnuté implantovateľné, čiastočne biodegradovateľné telieska, ktoré sú v podstate tvorené polymérmi, pričom tieto telieska obsahujú aspoň jeden hydrofilný polymér.

Pod pojmom "biodegradovateľný" sa v ďalšom texte rozumie "degradovateľný za stimulačného vplyvu biologicky aktívneho okolia".

Týmto sú mienené telieska, ktoré sú prístupné látkovej výmene vyšších rastlín a zároveň môžu podliehať rozkladu

pôsobením mikroorganizmov. Biologická degradácia zároveň spôsobuje uvoľňovanie účinných látok a je spôsobená biologickou eróziou v rastline. Pri degradácii produktov, ktoré sú predmetom tohoto vynálezu, vznikajú hlavne fragmenty, ktoré sú známe ako biokompatibilné a ktoré môžu byť metabolizované prirodzenými procesmi látkovej výmeny, prebiehajúcimi v rastline. Rýchlosť a rozsah rozkladu týchto teliesok v organizme rastliny závisia na druhu materiálu, ktorý je implantovaný. Čas nutný na rozklad je tak možné prispôbiť vhodnou voľbou východzích látok potrebám príslušnej aplikácie. Táto vlastnosť vychádza obzvlášť v ústrety rôzniacim sa požiadavkám na rýchlosť prenosu účinných látok, ktoré sú zvyčajné v záhradníctve, pretože tieto systémy môžu byť bez problému použité ako na dlhodobé, tak aj na krátkodobé aplikácie. V závislosti na schopnosti týchto látok podliehať biodegradácii vo vyšších rastlinách, sú tieto produkty v priebehu primeraného času čiastočne alebo úplne rozkladané, čo robí ich odstraňovanie nadbytočným. Navyše sa odumreté rastliny stávajú súčasťou prirodzeného kolobehu látok. To je v porovnaní so zvyčajnými systémami používanými na prenos účinných látok výrazná výhoda, pretože neznamenajú žiadne zaťaženie pre životné prostredie. Telieska podľa tohoto vynálezu môžu totiž byť v biologicky aktívnom prostredí čiastočne alebo celkom odbúravané (t.j. na vodu, oxid uhličitý a na prirodzené produkty látkovej výmeny).

Biodegradovateľnosť sa v prvom rade týka polymérov, ktoré sú pri implantátoch podľa tohoto vynálezu použité ako nosiče. Pritom sú zabudovávané do inertnej polymérovej matrice bioaktívnej zlúčeniny, bez toho, že by boli chemicky viazané. Sú používané polyméry, ktoré sa na jednej strane vyznačujú vysokou absorpčnou kapacitou pre účinné látky (vysokým stupňom naplnenia) a na druhej strane majú vhodné vlastnosti z hľadiska technického použitia (dostatočnú mechanickú pevnosť a spracovateľnosť), nie sú fytotoxické a sú v značnej miere miešateľné s inými látkami. Na

dosiahnutie týchto vlastností je nutné, aby polymérová matrica obsahovala hydrofóbny polymér.

Ako hydrofóbne biodegradovateľné polyméry sú používané tieto typy polymérov:

- alifatické polyestery ako kaprolaktám, kyselina poly-3-hydroxymaslová, kopolymér kyseliny polyhydroxymaslovej a kyseliny hydroxyvalérovej a kyselina polymliečna,
- deriváty celulózy so substitučným stupňom ≤ 2 , ako sú étery celulózy, estery celulózy alebo zmesové estery celulózy,
- polyanhydridy
- chitín

Ako príklad alifatického polyesteru je uvádzaný kopolymér kyseliny 3-hydroxymaslovej s kyselinou 3-hydroxyvalérovou s polymeračným stupňom 450 000.

Ako príklad esteru celulózy je uvádzaný diacetát celulózy alebo zmesový acetát-butyrát celulózy.

Všetky tu uvádzané hydrofóbne polyméry sú dokonale biodegradovateľné a je možné ich bez problémov tvarovať za tepla.

Podstatnou výhodou teliesok podľa tohoto vynálezu, oproti všetkým implantovateľným systémom opísaným v doterajšom stave techniky je to, že zabudovaním hydrofóbných polymérov do ich matrice nesúcej účinnú látku, sa dosiahne bezproblémová inkorporácia silne lipofilných účinných látok, ako aj možnosť predĺženia času uvoľňovania účinnej látky.

Ako je známe, hydrofilné vlastnosti implantátov obsahujúcich účinné látky majú veľký význam, pretože umožňujú rýchle uvoľňovanie účinných látok založené na bobtnaní a bioerózii. Hydrofilita takých systémov je však nevýhodná alebo dokonca nežiadúca vo vzťahu k možnosti inkorporácie silne lipofilných účinných látok. Použitím hydrofóbných polymérov, ktoré pri dispergácii účinných látok fungujú ako sprostredkujúca fáza, sa dosiahne relatívna homogénne rozdelenie inkorporovanej substancie.

Z teliesok podľa tohoto vynálezu sa po ich implantácii

v organizme rastliny uvoľňujú účinné látky. Toto uvoľňovanie môže pritom prebiehať difúziou alebo bobtnaním resp. bioeróziou implantovaných teliesok.

Pretože bobtnavosť a biodegradovateľnosť sú hydrofilnými vlastnosťami polymérov pozitívne ovplyvňované (aktivované), spôsobuje zabudovanie hydrofóbnej fázy do polymérovej kompozície predĺženie životnosti telieska implantovaného do rastliny, ktoré bolo vyrobené z takej polymérovej kompozície, a v dôsledku tohoto predĺženia životnosti aj k spomaleniu uvoľňovania účinnej látky.

Ďalšia výhoda teliesok podľa tohoto vynálezu spočíva v tom, že materiál, z ktorého sú zhotovené, je možné bez problémov formovať za tepla. Zlepšenie spracovateľnosti sa pritom v prvom rade týka tekutosti a viskoelastických vlastností hmoty, z ktorých sú tieto telieska formované. Zlepšenie spracovateľnosti je výrazné obzvlášť v tom prípade, ak je použitá polymérová zmes tvorená dvoma nemiešateľnými fázami, pri ktorej je na dosiahnutie dobrého premiešania týchto fáz nutný prídavok plastifikátora.

Telieska podľa tohoto vynálezu majú s výhodou toto zloženie, vzhľadom na celkovú hmotnosť telieska: 0,5 až 90 hmotn. % aspoň jedného polyméru, pričom obsah hydrofóbneho polyméru je aspoň 30 až 80 hmotn. %, výhodnejšie 50 až 65 hmotn. %, vzhľadom na celkovú hmotnosť telieska. Pomer medzi materiálom matrice (polymérom) a pomocnými látkami, ktoré spolu tvoria nosičový systém teliesok podľa tohoto vynálezu, je možné vo veľkej miere meniť.

Ako biodegradovateľné nosičové materiály môžu byť použité rôzne polyméry. Vhodné sú polyméry kyseliny glykolovej a kyseliny maslovej, ako aj kopolyméry týchto dvoch kyselín (s rôznymi pomermi zabudovaných monomérov). Obzvlášť vhodné sú deriváty uvedených karboxylových kyselín vytvárajúce polylaktidy, polyglykolidy a ich kopolyméry. Úplne všeobecne sú vhodné homopolyméry a kopolyméry α -hydroxyderivátov mastných kyselín s 2 až 16 atómami uhlíka a od nich odvodených monomérov, pokiaľ sú v organizme

rastliny resorbované. Takými látkami sú napríklad kyselina α -hydromliečna, α -hydroxyizovalérová, α -hydroxyizokaprónová, α -hydroxyheptánová, α -hydroxyoktátová, α -hydroxydekanová a α -hydroxymyristová. Obzvlášť vhodnými derivátmi α -hydroxykyselín sú polyhydroxyvalerát a polyhydroxybutyrát, ako aj príslušné kopolyméry.

Ďalšími polymérmi, ktoré sú vhodné ako matrice obsahujúce účinnú látku pri telieskach podľa tohoto vynálezu sú polyamidy, z ktorých je možné ako obzvlášť vhodné menovať polyméry amidov kyseliny fumárovej a zmesového metyl/etylésteru lyzínu a amidov kyseliny fumárovej a netylésteru lyzínu a amidov kyseliny fumárovej a butylesteru lyzínu.

Biodegradovateľné implantáty podľa tohoto vynálezu môžu tiež obsahovať ako nosiče účinných látok prírodné polyméry. Za obzvlášť vhodné pre tento účel je možné považovať škrob, lignín získavaný pri výrobe sulfátovej celulózy, chitín, celulózu a deriváty celulózy.

Ako hydrofóbnny komponent polymérovej matrice je možné pre telieska podľa tohoto vynálezu použiť rôzne biodegradovateľné polyméry. Na ilustráciu je možné uviesť tieto polyméry:

- alifatické polyestery, napr. polyméry kaprolaktánu
- deriváty celulózy so substitučným stupňom ≤ 2 , napríklad dietyléter celulózy
- polyanhydridy, napríklad zmesový polyanhydrid 1,3-di(*p*-karboxy-fenoxy)-propánu a kyseliny sebakovej.

Účinnými látkami, ktoré môžu byť odovzdávané do organizmov rastlín z implantovaných teliesok podľa tohoto vynálezu sú také látky, ktoré sú schopné ovplyvňovať pochody v zvieracom alebo rastlinnom organizme. Takými látkami sú v prvom rade systémovo pôsobiace prostriedky používané na ochranu rastlín (insekticídy, akarizídy, fungicídy a baktericídy).

Systémovo pôsobiacími insekticídmi sú napríklad butoxykaroxim, dimetoát, fenoxycarb, metamyl, oxamyl,

oxydmetetón-metyl, pirimikarb alebo propoxur.

Systémovými fungicídmi sú napríklad benomyl, bromukonazol, bitertanol, etakonazol, fluzinazol, furalaxyl, fosetyl-Al, imazalil, metalaxyl, penkonazol, propikonazol, triabendazol, triadimefónm driadimenol alebo triforín.

Ako systémový baktericíd je možné uviesť napr. flumenkin.

Systémovými regulátormi rastu sú napríklad etefón a kyselina β -indolyloctová (IES).

Ako je známe, môžu byť tieto systémovo pôsobiace účinné látky po ich aplikácii vo forme zvyčajných prípravkov resorbované orgánmi rastlín (listami, koreňmi, lodyhami) a tým preniknúť do cievneho systému a byť rozmiestňované do rôznych častí organizmu rastliny.

Ďalšími biologicky aktívnymi látkami, ktoré môžu byť do organizmu rastliny odovzdávané pomocou teliesok podľa tohoto vynálezu, sú prípravky podporujúce rast rastliny, ako napríklad rastlinné výťažky zo žihľavy, vratiča, prasličky alebo z rdesna, ktoré môžu mať lokálne alebo systémové účinky.

Účinné látky môžu byť v telieskach podľa tohoto vynálezu prítomné buď jednotlivo alebo v zmesiach. V inertnej matrici môžu byť rozpustené alebo dispergované. V rámci tohoto vynálezu sú možné aj rôzne variácie, čo sa týka veľkosti čiastočiek inkorporovaných účinných látok. Ako výhodnú veľkosť čiastočiek je možné uviesť veľkosť $\leq 10 \mu\text{m}$.

Úloha pomocných látok spočíva v tom, aby umožnili prítomnosť účinných látok vo fyzikálno-chemickej forme, ktorá je vhodná na jej prenos do organizmu rastliny a aby tým aby bol dosiahnutý žiadúci terapeutický účinok. Navyše táto vhodná forma umožňuje, aby boli vlastnosti účinnej látky uplatnené optimálnym spôsobom. Ako pomocné látky môžu byť v telieskach podľa tohoto vynálezu prítomné látky uľahčujúce penetráciu, látky zrýchľujúce degradáciu, látky vytvárajúce póry, regulátory pH, emulgátory, plnidlá a plastifikátory.

Látky uľahčujúce penetráciu podporujú prenos biologicky aktívnych látok do cievneho systému rastliny. Na tento účel môžu byť používané napríklad alkylsulfáty, alkylsulfonáty, mastné kyseliny, aminoxidy, mono-, di- a triglyceridy, vyššie alkoholy, kyselina salicylová, deriváty 2-pyrolidínu alebo močovina.

Látky zrýchľujúce degradáciu sú také látky, ktoré zvyšujú rýchlosť degradácie implantátov. Vhodnými látkami tohoto typu sú napríklad estery kyseliny octovej ako metyl-, etyl-, *n*-propyl-, izopropyl-, *n*-butyl-, izobutyl-, *n*-pentyl- a izopentylester kyseliny octovej. Obzvlášť výhodné je použitie octanu etylnatého, ktorý sa tiež nazýva octový ester.

Okrem látok, ktoré zvyšujú rýchlosť odbúravania nosiča, obsahujú implantáty podľa tohoto vynálezu tiež látky vytvárajúce póry, ktoré umožňujú riadenie rýchlosti uvoľňovania účinných látok. Systémom pórov, ktorý v telieskach pôsobením látok, vytvárajúcich póry vzniká, môže totiž účinná látka bez problémov difundovať von z týchto teliesok, alebo s ich pomocou môže byť vyvolávaný, prípadne urýchľovaný proces bioerózie. Vhodnými látkami vytvárajúcimi póry sú napríklad vodorozpustné monosacharidy a disacharidy, ako je glukóza, fruktóza, xylóza, galaktóza, sacharóza, maltóza a príbuzné zlúčeniny, ako manit a sorbit. Obzvlášť výhodné je použitie laktózy.

Vhodnými pH regulátormi na použitie pri postupoch podľa tohoto vynálezu sú glycín, citrátový pufor, borátový pufor, fosfátový pufor alebo pufor kyselina citrónová - fosfát.

Ako emulgátory môžu byť napríklad použité vyššie mastné alkoholy, čiastočné estery vyšších mastných kyselín, polyóly, čiastočné estery mastných kyselín a cukrov, estery mastných kyselín a polyetylén glykolu, zmesové estery mastných kyselín so sorbitom a polyetylén glykolom, ako aj fosfolipidy, kvartérne amóniové soli a pyridínové zlúčeniny.

Ako plnivá prichádzajú do úvahy oxid hlinitý, oxid zinočnatý, oxid titaničitý a oxid kremičitý.

Prídavok plastifikátorov uľahčuje spracovanie formovacích zmesí najmä počas miešania fáz a formovania. Vodnými plastifikátormi sú napríklad polyetylénglykol (Pycal 94), glycerol, sorbitol, kyselina palmitová, kyselina laurová a deriváty kyseliny olejovej.

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie zmesi polymérov a pomocných látok, ktorá je nosičom účinnej látky, určuje priebeh uvoľňovania účinnej látky. Táto skutočnosť môže byť odborníkom využitá na nastavenie požadovanej rýchlosti uvoľňovania. S výhodou používané varianty teliesok podľa tohoto vynálezu sú založené na bázi uvoľňovania látok, ktorých rýchlosť môže byť riadená. Podľa jedného z vyhotovení týchto teliesok je nosičová matrica teliesok tvorená kombináciou biodegradovateľných polymérov s rôznymi molekulovými hmotnosťami. Degradáciou polymérov s vyššou molekulovou hmotnosťou dochádza k uvoľňovaniu účinnej látky, ktoré nastáva najskôr, zatiaľčo spomalená degradácia polymérov s vyššou molekulovou hmotnosťou spôsobuje uvoľňovanie účinnej látky v neskoršom čase. Ako polyméry s relatívne nízkou molekulovou hmotnosťou môžu byť na prípravu implantátov podľa tohoto vynálezu použité napr. kyselina poly-(L-mliečna), kyselina poly-(D-mliečna), kyselina poly-(DL-mliečna), kyselina polyglykolová, a kopolyméry, ktorých monomérové jednotky sú monomérovými jednotkami uvedených polymérov. Molekulové hmotnosti týchto polymérov sú 1000 až 4000, výhodne 1500 až 2500.

Ďalším preferovaným vyhotovením teliesok podľa tohoto vynálezu sú implantáty, ktoré sú vybavené povlakom z polyméru s relatívne nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorý neobsahuje žiadnu účinnú látku. Tým je zaistené, že bezprostredne po implantácii nedôjde k príliš rýchlemu uvoľňovaniu.

Zabudovaním vhodných biologicky aktívnych látok, napríklad organokovových zlúčenín, do nosiča účinnej látky, je tiež možné dosiahnuť riadenie rýchlosti degradácie implantátu a tým aj rýchlosť uvoľňovania účinnej látky.

Obzvlášť výhodné sú telieska podľa tohoto vynálezu, tvorené polyesterami. Pri týchto polyméroch je totiž možné nepriamo regulovať rýchlosť ich degradácie počtom esterových väzieb. Ako je známe, karboxylové skupiny, vznikajúce hydrolytickým alebo enzymatickým štiepením, zvyšujú hydrofilitu polyméru a tým aj jeho bobtnavosť v stave, keď je po implantácii obklopený bunkovými pletivami rastliny. Použitím polyesterov so známou chemickou štruktúrou a fyzikálnymi vlastnosťami môže odborník vopred určovať čas odbúravania teliesok, ktorá môže byť skracovaná až do takej miery, že tieto telieska sa stanú v krajnom prípade rozpustnými.

Fyzikálna kombinácia účinná látka, nosič, pomocná látka, ktorou sú tvorené telieska podľa tohoto vynálezu, vytvára značne tvrdý, mechanicky stabilný, avšak zároveň formovateľný kompozit. Tento kompozit môže byť spracovávaný do najrôznejších trojrozmerných tvarov.

Všetky vyhotovenia môžu byť viacvrstvové, pričom aspoň jedna vrstva takej viacvrstvovej štruktúry obsahuje systémovo pôsobiacu účinnú látku.

Jednotlivé vrstvy tohto kompozitu môžu byť spojené a koherentné, môžu však byť tiež rozdelené na segmenty (označené na obr.1 až 3 ako 1). Možnosti variácií vzájomného usporiadania segmentov sú prakticky nevyčerpateľné. Môže ísť napríklad o usporiadanie s tzv. "jadrom", v ktorom je určitá vrstva mnohovrstvovej štruktúry obklopená vrstvou ležiacou vyššie a nižšie a tak vytvára jadro (pozri obr.1). Iným možným usporiadaním segmentov je alternujúce usporiadanie (pozri obr. 2 a 3).

Kombináciou niekoľkých segmentov môžu byť jednoduchým spôsobom kombinované účinné látky a segmenty s rôznou koncentráciou účinných látok. Jednotlivé segmenty sa môžu značne líšiť rýchlosťou, ktorou sú z nich uvoľňované účinné látky. Nie je bezpodmienečne nutné, aby všetky segmenty obsahovali účinné látky.

V prípade použitia segmentov s rôznymi profilmi

kontrolovaného uvoľňovania môžu byť z jedného implantátu vopred určeným spôsobom postupne uvoľňované rôzne účinné látky, čo je obzvlášť výhodné pri liečení rôznych, avšak spoločne sa vyskytujúcich chorôb.

Implantáty podľa tohoto vynálezu môžu byť pripravované vo forme výliskov rôzneho tvaru. S výhodou je možné použiť tvary malých tyčiniek, doštičiek, guľôčok s rôznymi veľkosťami a granuláty. Vhodné je použitie takých rozmerov, aby s čiastočkami bolo možné jednoducho manipulovať. Všeobecne je veľkosť takých čiastočiek 0,1 až 50 mm, výhodne 0,2 až 20 mm.

Obzvlášť výhodnými tvarmi sú tvar klinca alebo skrutky, pretože uľahčujú použitie a manipulácia s nimi je veľmi jednoduchá. Mimoriadne výhodné je teliesko v tvare klinca (obr. 4) s mechanicky odolným hrotom 2. Túto mechanickú odolnosť je možné získať použitím poťahu z tvrdého materiálu, napríklad z kovu. Toto vyhotovenie je obzvlášť výhodné preto, že umožňuje použitie špeciálnych implantačných zariadení, a jeho aplikácia môže byť vykonávaná aj neodborníkmi. Ďalšia výhoda tohoto vyhotovenia spočíva v tom, že pri jeho použití je možné dutinu vzniknutú v kmeni rastliny uzavrieť hlavičkou klinca. Tým je zmenšené potenciálne nebezpečenstvo úniku účinnej látky.

Ďalším obzvlášť výhodným vyhotovením implantátov podľa tohoto vynálezu je použitie zariadenia, pomocou ktorého je navzájom spojených viac dielov v tvare klinca 5 tým spôsobom, že sú pripevnené na tuhej doštičke (obr. 5). Táto doštička môže mať v závislosti na počte implantátov, ktoré majú byť použité, rôzne rozmery. Doštička je zhotovená z mechanicky odolného materiálu znášanlivého pre pletivá rastliny. Obzvlášť vhodným materiálom na tento účel je drevo. Mimoriadna výhoda tohoto vyhotovenia spočíva v tom, že vkladania teliesok do drevnatých lodýh rastlín je veľmi zjednodušené. Toto vyhotovenie je výhodné najmä z toho dôvodu, že je k dispozícii viac teliesok v tvare klinca, s ktorými je vzhľadom na ich veľkosť obtiažne manipulovať

jednotlivo a sú preto týmto spôsobom spojené do jedného aplikačného súboru. Okrem toho dochádza k rovnomernému rozdeleniu sily vynakladanej pri aplikácii a tým aj k minimalizácii nebezpečenstva, že dôjde k mechanickému poškodeniu pletiva rastliny.

Telieska podľa tohoto vynálezu je možné spracovávať využitím ich termoelasticity a je teda možné ich zhotovovať rôznymi metódami, ako napríklad extrúziou, lisovaním alebo vstrekovacím odlievaním.

Telieska podľa tohoto vynálezu môžu byť výhodne použité na prenos biologicky aktívnych látok do rastlín. Účinnými látkami pritom môžu všeobecne byť látky používané na ochranu rastlín (insekticídy, fungicídy, baktericídy, akarizidy), látky podporujúce a ovplyvňujúce rast rastlín (fytormóny, hnojivá). Tieto implantovateľné systémy na kontrolovateľné uvoľňovanie sa dajú výhodne použiť v prípadoch, keď bežné aplikačné techniky nevyhovujú, nie sú spoľahlivé, alebo ich použitie nie je vhodné. Obzvlášť výhodnou oblasťou použitia sú preto mestské parky, v ktorých je použitie bežných techník pri aplikácii prostriedkov slúžiacich na ochranu stromov sotva možné. Tieto biodegradovateľné implantáty sa výborne hodia na dlhodobé ošetrovanie rastlín, napríklad stromov v sadoch a lesných stromov, pri ktorých dochádza pravidelne k ochoreniam v určitých ročných obdobiach.

Telieska podľa tohoto vynálezu sa implantujú do lodyhy rastliny, pričom výhodným miestom implantácie je miesto, kde vyrastá výhonok. Obzvlášť výhodné sú tieto implantáty na použitie pre rastliny s drevnatými výhonkami (kry a stromy).

Prehľad obrázkov na výkrese

Obr. 1 znázorňuje teliesko skladajúce sa z viacerých segmentov 1, pričom vnútorný segment je obklopený vonkajším segmentom.

Obr. 2 a 3 znázorňujú telieska, ktorých jednotlivé segmenty sú usporiadané alternujúcim spôsobom. Pri vyhotovení znázornenom na obr.2 obsahujú jednotlivé segmenty rôzne, navzájom oddelené účinné látky. Pri vyhotovení znázornenom na obr. 3 obsahuje jeden segment dve alebo viac účinných látok.

Obr. 4 je znázornením telieska v tvare klinca, ktorého hrot 2 môže byť prípadne spevnený a ktorého súčasťou sú ďalšie segmenty 3.

Obr. 5 je znázornením zvláštného vyhotovenia, v ktorom je väčší počet teliesok v tvare klincov pospájaných do jednej aplikačnej jednotky tak, že sú tieto telieska upevnené na pevnej doštičke.

Tento vynález je v nasledujúcom texte bližšie objasnený príkladmi uskutočnenia vynálezu

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

60 g kyseliny poly- α -hydromliečnej (Poly-3-hydroxy-butter-säure - PHB) a 40 g polyvinylacetátu sa rozpustí v 20 g chloroformu. Tento roztok sa pri 30 °C opatrne odparí a odparovanie sa dokončí za zníženého tlaku. Takto získaný pevný kompozit sa prevedie na práškovú formu v guľovom mlyne, pridá sa 6 g polyetylén glykolu 400 (PEG 400) a 18 g prípravku Fosetyl-Al a potom sa vo vhodnom zariadení,

napríklad v extrudéri pre termoplasty, zahrieva na teplotu 180 °C tak dlho, až kým nevznikne formovateľná masa. Hnietením sa účinná látka Fosetyl-Al homogénne disperguje v zmäknutom polyméri. Takto vzniknutá suspenzia účinná látka/polymér sa potom pretláča dýzou vhodného priemeru (> 2 mm). Z takto vzniknutej monofibrily sa pripravia tyčinkovité agregáty, obsahujúce množstvo účinnej látky dané ich rozmermi.

Príklad 2

Rúno z chitínových vlákien, ktoré je možné získať ako obchodný produkt, sa rozomelie v guľovom mlyne a 375 g takto získaného prášku sa zmieša s 25 g kopolyméru obsahujúceho 75 mol% laktidu a 25 mol% glykolidu a s 20 g tritikonazolu. Potom sa táto zmes lisuje pri teplote 135°C a tlaku asi 63 MPa počas asi 2 min. pri použití kovovej negatívnej formy na telieska v tvare klinca. Každé toto teliesko obsahuje 89,2 hmotn. % polyméru, 6,0 hmotn. % kopolyméru a 4,5 hmotn. % tiabendazolu.

Príklad 3

Zmes skladajúca sa z 64 hmotn. % poly-ε-kaprolaktónu, 22 hmotn. % kyseliny polymliečnej, 4 hmotn. % glycerolu a 10 hmotn. % účinnej látky Fosetyl-Al sa roztaví v extrudéri pri teplote 120 až 145 °C a potom sa z tejto zmesi nanosením na nanášacom stolíku vytvorí film s hrúbkou 2 mm. Po ochladení sa tento film rozreže na telieska v tvare tyčiniek. Tieto telieska môžu byť prípadne ďalej zrolované.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Implantovateľné, čiastočne biodegradovateľné teliesko obsahujúce polyméry, určené na prenos účinných látok do organizmov rastlín, obsahujúce aspoň jeden hydrofóbny polymér, pričom zmienené polyméry sú biodegradovateľné, rýchlosť uvoľňovania účinnej látky je riadená rýchlosťou biodegradácie a zložkami tohoto telieska sú ďalej uvedené látky v koncentráciách vzhľadom na jeho celkovú hmotnosť:
 - a) 0,5 až 90 hmotn. % aspoň jedného polyméru, pričom podiel hydrofóbneho polyméru je aspoň 30 až 80 hmotn. %, výhodne 50 až 65 hmotn. % vzhľadom na celkovú hmotnosť telieska,
 - b) 0,5 až 15 hmotn. % aspoň jednej účinnej látky
 - c) 0,0 až 50 hmotn. % pomocných látok,v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že má tvar pripomínajúci tvar klinca, ktorého hrot (2) je mechanicky odolný a ktorého teleso aj hlavička sú rozdelené na segmenty (3), z ktorých aspoň jeden obsahuje účinnú látku.
2. Teliesko podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvoľňovanie účinných látok z jeho rôznych segmentov prebieha rôznou rýchlosťou.
3. Teliesko podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že je konštruované ako prípravok, tvorený viacerými dielmi (5), ktoré sú navzájom spojené nosičom (4).
4. Teliesko podľa nároku 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že zmienené biodegradovateľné polyméry sú zvolené zo skupiny skladajúcej sa z kyseliny polymliečnej, kyseliny polyglykolovej, z polylaktidov,

ako aj z ich kopolymérov, z homopolymérov a kopolymérov α -hydroxyderivátov mastných kyselín s 2 až 16 atómami uhlíka, ako aj z ich derivátov, z polyamidov, polyortoesterov, polyanhydridov, škrobu, lignínu, chitínu, a celulózy a ich derivátov.

5. Teliesko podľa nároku 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že zmieneným hydrofóbnym polymérom je aspoň jeden z nasledujúcich polymérov:

- alifatický polyester, ako polykaprolaktón, kyselina polyhydroxymliečna, kyselina poly(hydroxymliečna-co-hydroxy-valérová) alebo kyselina polymliečna,
- derivát celulózy so substitučným stupňom ≤ 2 , ako éter celulózy, ester celulózy, alebo zmesový acetát-butykrát celulózy,
- chitín
- lignín, vznikajúci pri výrobe sulfátovej celulózy
- polyanhydridy

6. Telieska podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú aspoň jednu z účinných látok zvolených z nasledujúcich skupín:

insekticídy: butoxykaroxim, dimetoát, fenoxycarb, metamyl, oxamyl, oxydemtetón-metyl, pirimikarb, propoxur,

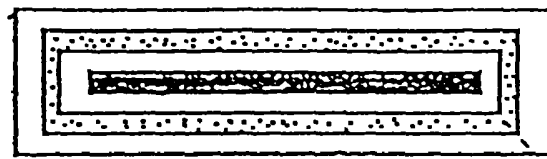
fungicídy: benomyl, bromukonazol, bitertanol, etakonazol, flusilazol, furalaxyl, fosetyl-Al, imazalil, metalaxyl, penkonazol, propikonazol, triabendazol, triadimefón, triadimenol, triforín,

baktericídy: flumenkin,

akaricídy: klofentizín, fenbutation-oxid a hexytlazox,

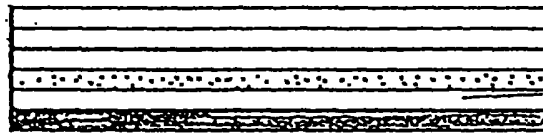
regulátory rastu: etefón a kyselina β -indolyloctová (IES)

7. Použitie telieska podľa jedného alebo viacerých z predchádzajúcich nárokov 1 až 6, ako implantátu umiestneného v organizme rastliny a slúžiaceho na prenos účinných látok do tejto rastliny.
8. Použitie telieska podľa nároku 7, na implantáciu, ktorá je výhodne vykonávaná do lodyhy rastliny a ktorá je obzvlášť výhodne vykonávaná do miesta, kde vyrastá výhonok.

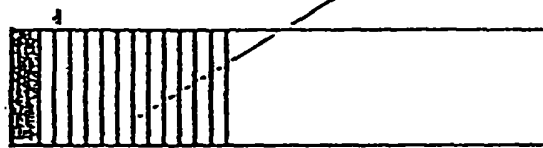


obr. 1

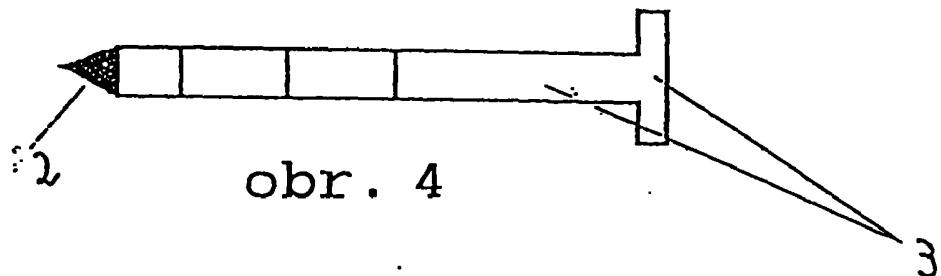
účinná látka A
účinná látka B



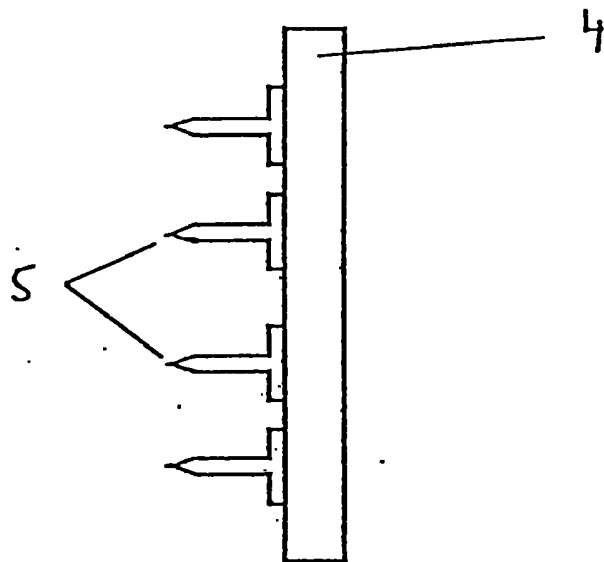
obr. 2



obr. 3



obr. 4



obr. 5