(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
209 603 B

(21) A bejelentés száma: 5780/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 09. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
253 849 1988. 10. 05. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 89/03783
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/03782

(51) Int. Cl.[5]
B 01 J 2/02
B 01 J 3/00
A 61 K 9/14

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1994. 09. 28. SZKV 94/09

(72) Feltaláló:
Schmitt, William J., Kalamazoo, Michigan (US)

(73) Szabadalmas:
The Upjohn Co., Kalamazoo, Michigan (US)

(74) Képviselő:
ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás szilárd anyagok finom eloszlású, mikroszemcsés por alakjában történő előállítására

(57) KIVONAT

Eljárás szilárd anyagok finom eloszlású, mikroszemcsés por alakjában történő előállítására oly módon, hogy az eloszlatandó anyagot egy az illető anyag oldására alkalmas oldószerben (az alábbiakban: hordozó oldószer) oldják és a kapott oldatot nyomással cseppfolyósított gáz vagy sűrített gőz áramába fecskendezik be, amely az elosztandó anyagot lényegileg nem oldó, de a hordozó oldószerrel legalább részlegesen elegyedő közegként alkalmazott szuperkritikus állapotú oldószer, mimellett kívánt esetben a nem oldó közeget és/vagy a befecskendezendő oldatot a befecskendezés előtt szűréssel sterilizálják vagy derítik.

HU 209 603 B

A találmány tárgya új eljárás finom eloszlású szilárd anyagok előállítására az anyag oldatának ezt az anyagot nem oldó közeggel való elegyítése útján, oly módon, hogy az illető anyag valamilyen oldószerrel készített oldatát nyomás alatt befecskendezzük egy az alkalmazott oldószerrel legalább részben elegyedő, de az abban oldott anyagot nem oldó szuperkritikus közegbe, nyomással cseppfolyósított gázba vagy sűrített gőzbe. Ezzel a tisztán fizikai jellegű eljárással bármely oldható anyag, mint gyógyszer, vegyszer, színezék, robbanóanyag vagy szerves polimer egyaránt biztonságosan mikroszemcsés száraz porrá alakítható.

Ha a kicsapni vagy eloszlatni kívánt szilárd anyag folyékony oldatához normál állapotban folyékony, az anyagot nem oldó közeget adunk, illetve a kicsapni vagy eloszlatni kívánt szilárd anyag folyékony oldatát adjuk az anyagot nem oldó folyadékhoz, akkor jól ismert vegyiüzemi eljárást követünk, amelyet gyakran „kisózás"-nak neveznek, lásd a Kirk–Othmer Enciklopédiában (Encyclopedia of Chemical Technology, 3. kiadás, 7. kötet, 261. oldal, „Crystallization" című fejezet, John Wiley and Son Publishers, 1979).

Ha tehát jó oldószerben oldott szilárd anyagot viszonylag nagy mennyiségű rossz oldószerhez adunk, akkor az ismert szabályozott mikrokicsapásos eljárást hajtjuk végre, amelyet ipari méretekben alkalmaznak a legkülönbözőbb szilárd termékekhez.

Összenyomott szuperkritikus gáz oldó hatásának alkalmazása egyes szilárd anyagok esetén szintén régi módszer, szerepel a 4 263 253 sz. USA-beli szabadalmi leírás 1. oszlopában, de újabban érdekessé vált finom porok előállításában is. A szuperkritikus közegek technológiájának áttekintésében Paulaitis és mts. („Supercritical Fluid Extraction", Rev. Chem. Eng., *1* (2), 179–250 (1983)] leírják szilárd anyagok részecskeméret eloszlásának megváltozását szuperkritikus közegű gócképzés révén. V. J. Krukonis („Supercritical Fluid Nucleation of Difficult to Comminute Solids", Annual Meeting of AIChE, San Francisco, 1984. nov., 140f jelű publikáció) kiterjeszti a fenti eredményeket.

A 4 582 731 sz. USA-beli szabadalmi leírás eljárást ismertet finomeloszlású szilárd anyagok előállítására, szuperkritikus közeget alkalmazva a szétoszlatni kívánt szilárd anyag oldószereként, amelyet azután kis nyomásra expandálva gyorsan el lehet különíteni a szilárd anyagtól. Ez utóbbi eljárást R. C. Peterson és mts. is ismertetik [„Rapid Precipitation ... Supercritical Fluid Solutions; The Formation of Thin Films and Powders", J. Am. Chem. Soc. *108*, 2100–2103 (1986)]. A szuperkritikus extrakció közvetlen alkalmazását gyógyszer porok előállítására K. A. Larson és mts. [„Evulation of Supercritical ... Industry", Biotech. Prog. *2* (2) 73–82 (1986. június)], valamint tőlük függetlenül E. Loth és mts. („Properties ... Supercritical Gases", Int. J. Pharm. *32*, 265–267 (1986)] írták le.

Mindez az irodalom és szabadalmi leírás annyiban hasonlít egymáshoz, hogy az aprítandó szilárd anyagot először alkalmas szuperkritikus közegben fel kell oldani. Az oldott anyagot tartalmazó, szuperkritikus közeget ezután hirtelen expandáltatni („fleselni") kell, hogy a szuperkritikus gázt elválasszuk a szilárd anyagtól, amelyet így száraz, finomszemcsés por alakjában kapunk vissza.

Azt is leírták (Ber. Bunsenges. Phys. Chem. *88*, 900 (1984)], hogy bonyolult olajos, gumiszerű vagy csak nagy viszkozitású természetes anyagok, így a nyers lecitin szuperkritikus gázextrakcióval megszabadíthatók illékonyabb komponenseiktől, és az oldhatatlan anyag visszanyerhető por alakjában marad vissza (lásd még a 4 367 178 sz. USA-beli szabadalmi leírást). Ez a jelenség alkotja minden, szuperkritikus oldószerrel végzett kilúgozási eljárás alapját, amelyben például a nem extrahált tömeg szerves anyag lehet, mint a kávé kilúgozása során (4 247 570 sz. USA-beli szabadalmi leírás) vagy fűszerek előkészítésekor (4 123 559 sz. USA-beli szabadalmi leírás). Ha szenet extrahálunk szuperkritikus xilol és tetralin keverékével, az oldatlan rész olyan szemcsés hamu, amely szerves kátrányból és szervetlen ásványi anyagokból áll (4 192 731 sz. USA-beli szabadalmi leírás).

Hasonló, de ellenkező eljárást ír le a Chemical Engineering (1989. július, 39. oldal). A GAS-nak (gas-anti-solvent) nevezett eljárásban szuperkritikus közeget adnak a szerves folyékony oldószerben oldott anyaghoz. Amint a szuperkritikus közeg feloldódik az oldatban, a szilárd anyag kicsapódik. A GAS-eljárást ismertető előadás 1988. november 29-én hangzott el az American Institute of Chemical Engineers éves konferenciáján (Gas Recrystallization: A New Process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids, 48c. jelű közlemény).

A fentieken kívül a következő szabadalmak szemléltethetik még az elmondott technológiák alkalmazását és felhasználását:

A 3 981 957 sz. USA-beli szabadalmi leírás nagy sűrűségű polimer por előállítását ismerteti, amelynek során a hőre lágyuló polimert megömlesztik, az olvadékot oldószerrel összekeverik, és ezt az elegyet felfújó gázzal érintkezésben fúvókán keresztül kinyomják. Szuperkritikus oldószerről vagy szuperkritikus nem oldó közeg alkalmazásáról nem történik említés.

A 4 012 461 sz. USA-beli szabadalmi leírás szerint a polimer port úgy állítják elő, hogy a polimer zagyot elpárologtató térbe porlasztják be, ahol szárító gáz van jelen. A szuperkritikus nem oldó közeget alkalmazó eljárást nem említik.

A 4 124 607 sz. USA-beli szabadalmi leírás szerinti eljárással a fermentációs közegben nehezen feloldható, oldékony szterol kiindulási anyagot állítanak elő úgy, hogy a szterolt szerves oldószerben feloldják, majd a szerves oldószert melegítéssel vagy csökkentett nyomás alkalmazásával eltávolítják.

A 4 263 253 sz. USA beli szabadalmi leírás szilárd anyagok, például gyógyszer hatóanyagok sterilizálására ad meg eljárást olymódon, hogy a nem steril szilárd anyagot szuperkritikus körülmények között gázban feloldják, majd ezt az oldatot sterilizáló szűrőn átbocsátják. Így steril, folyatható gáz/szilárd elegyet kapnak.

Mindezek az eljárások különböznek a találmány szerinti eljárástól, amelyben az aprítani vagy szétoszlatni kí-

ván anyag hagyományos oldószerrel készült oldatát nyomással cseppfolyósított vagy szuperkritikus gázba visszük be, amely gáz lényegében az aprítani vagy szétoszlatni kívánt szilárd anyagra nézve nem oldó tulajdonságú. Ráadásul a fent ismertetett eljárások alkalmazhatósága olyan szilárd anyagokra korlátozódik, amelyek a szuperkritikus gáz atmoszférában oldékonyak, kivéve a GAS-eljárást (Chemical Engineering, 1989. július). Márpedig számos gyógyszer, mezőgazdasági vegyszer, kereskedelmi vegyianyag, finomvegyszer, élelmiszer-komponens, fényképészeti vegyszer, festék, robbanóanyag, színezék, polimer, kozmetikum és más szilárd anyag nem túlságosan oldható a szokásos és elfogadható áru szuperkritikus gázokban, így szén-dioxidban, dinitrogén-oxidban, etilénben, fluoroformban és hasonlókban.

A találmány szerinti eljárás célja annak a problémának a megoldása, hogy különösen a szokásos szuperkritikus vagy cseppfolyósított gáz közegekben nem eléggé oldható szilárd anyagokból nagy mennyiségű, finomeloszlású termékek, például gyógyszerek, mezőgazdasági vegyszerek, kereskedelmi vegyiáruk, finomvegyszerek, élelmiszer-komponensek, fényképészeti vegyszerek, színezékek, robbanóanyagok, festékek, polimerek vagy kozmetikumok legyenek előállíthatók.

A találmány eljárás finomeloszlású szilárd anyagok előállítására, amelynek során

a) a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyagot folyékony hordozó oldószerben feloldjuk, így befecskendezhető oldatot kapunk; majd

b) az a) lépésben kapott oldatot olyan térfogatú nem oldó szuperkritikus állapotú gázhoz, nyomással cseppfolyósított gázhoz adjuk, amely elegendő a szilárd anyag kicsapásához vagy kikristályosításához.

A találmány tárgya még steril, finomeloszlású szilárd anyagok előállítása is a következő lépésekkel:

a) a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyagot folyékony hordozó oldószerben feloldjuk, így befecskendezhető oldatot kapunk;

b) az így nyert oldatot sterilizáló szűrőn bocsátjuk át;

c) a sterilizáló szűrőn a szilárd anyagra nézve nem oldó szuperkritikus állapotú gázt, nyomással cseppfolyósított gázt vagy gőzt bocsátunk át;

d) az a) lépésben kapott oldatot sterilizált nyomástartó edényben olyan térfogatú, nem oldó közeghez adjuk, amely elegendő a szilárd anyag kicsapásához vagy kikristályosításához.

Az 1. ábra annak a tipikus berendezésnek a blokksémája, amely a találmány szerinti eljárás kivitelezéséhez használható.

A találmány olyan eljárás finomeloszlású szilárd anyagok előállítására, amelyet „mikorprecipitáció összenyomott gázból" vagy egyszerűbben „gáz-mikorprecipitáció" elnevezéssel illethetünk.

A találmány szerinti eljárásban szinte minden szilárd anyagból készíthető finomeloszlású termék, amely egyáltalán aprítható szilárd állapotban, és amely valamilyen folyékony, hordozó oldószerben feloldható. Ilyen alkalmas szilárd anyagok például gyógyszerek, mezőgazdasági vegyszerek, kereskedelmi vegyiáruk, finomvegyszerek, élelmiszer-komponensek, fényképészeti vegyszerek, színezékek, robbanóanyagok, festékek, polimerek vagy kozmetikumok. Előnyös, ha a szilárd anyag gyógyszer (akár receptre, akár recept nélkül is adható). Előnyös a gyógyszerek közül a szteroid, a benzdiazepén, a penicillin vagy cefalosporin. Előnyösek az (A) általános képletű szteroidok, ahol

(A–I): R_{10} helyén α-R_{10-1}: β–CH_3 szerepel, amelyben R_{10-1} és R_5 együttesen $-CH_2-CH_2-CO-CH=$ vagy $-CH=CH-CO-CH=$;

(A–II): R_{10} és R_5 együttesen $=CH-CH=COH-CH=$;

R_6 helyén α–R_{6-1}: β–H szerepel, amelyben R_{6-1} lehet –H, –F vagy $-CH_3$;

R_7 lehet –H vagy –S– CO–CH_3;

R_9 lehet –H, –F, –Cl vagy –Br;

R_{11} jelentése =O vagy α–H: β–OH;

R_{16} helyén α–R_{16-1}: β–R_{16-2} szerkezet áll, amelyben R_{16-1} lehet –H, –OH vagy $-CH_3$, R_{16-2} pedig –H vagy $-CH_3$, azzal a megszorítással, hogy R_{16-1} és R_{16-2} közül az egyik –H;

R_{17} vagy –H, vagy –CO–R_{17-1}, amelyben R_{17-1} szubsztituensként C_1–C_5 alkil-csoport áll;

R_{21} lehet –Cl, –OH vagy –O–CO–R_{21-1}, amelyben az R_{21-1} szubsztituens C_1–C_3 alkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R_{16-1} helyén –OH van, és ha R_{17} csak –H, akkor a két csoport acetonidot alkothat.

Példák a gyógyszerekre: triamcinolon–acetonid, triamcinolon, dexametazon, dexametazon-nátrium-foszfát, metil-prednizolon-acetát, hidrokortizon, hidrokortizon-acetát, medroxi-progeszteron-acetát, izoflupredon-acetát, alprazolam, triazolam, penicillin, gliburid, ampicillin, ibuprofin, szpektinomicin, eritromicin, flurbiprofen és ezek sói.

Példák a kereskedelmi vegyiárukra: nylon, polisztirol, benzoesav, hexaklór-benzol, paraffin-viasz. Példák a finomvegyszerekre: citromsav, diklór-benzidin, benzofenon. Példák az élelmiszer-komponensekre: kakaó és tejpor. Példák a robbanóanyagokra: plasztikbombák, trinitro-toluol (TNT) és más katonai lőszerek. Példák a mezőgazdasági vegyszerekre: gyomirtók és rovarirtók.

A finoman eloszlatni kívánt, szilárd anyagot először alkalmas, folyékony hordozó oldószerben feloldjuk. A folyékony hordozó oldószert a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyaggal szembeni oldóképessége, a nem oldó közeggel szembeni elegyíthetősége, toxikussága, ára és más szempontok alapján választjuk ki. A folyékony hordozó oldószerben készített oldatot befecskendezőoldatnak nevezzük.

A folyékony hordozó oldószer atmoszferikus körülmények között folyékony, hagyományos oldószer, amelyben a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyag teljesen feloldódik. Ezen kívül a folyékony oldószernek legalább részben elegyedőnek kell lennie a nem oldó közeggel. A legtöbb szerves oldószer legalább részben elegyedik a legtöbb nem oldó közeggel. A víz csak kevéssé oldódik a nem oldó szén-dioxidban, még kevésbé etánban. Ha tehát vizet használunk hordozó oldószer gyanánt, a nem oldó közeg és a befecskendezőoldat arányának igen nagynak kell lennie, hogy egy vízben dús fázis kialakulását megakadályozzuk, mert ebben túl sok finomeloszlású szilárd termék maradnak oldott állapotban.

Általában a folyékony hordozó oldószert úgy kell megválasztani, hogy a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyagot nagy mértékben oldja, elegyedjen a nem oldó közeggel, kevéssé legyen toxikus, kellően illékony legyen, ne korrodálja a berendezést, és megfelelően kis viszkozitású legyen, a könnyű befecskendezhetőség kedvéért. Világosan kell látni, hogy minden konkrét szilárd anyaghoz más és más folyékony hordozó oldószer előnyös, amit minden e területen jártas szakember könnyen meg tud ítélni. Mindenesetre bármely, finoman eloszlatni kívánt, szilárd anyaghoz javasolható, folyékony hordozó oldószernek meg kell felelnie a fenti követelményeknek, biztosítani kell a megfelelő részecskeméretet és kristályformát, kevés maradékának szabad előfordulnia a finomeloszlású, szilárd termékben a mikroprecipitációs folyamatban. Alkalmas, folyékony, hordozó oldószer lehet minden olyan szerves oldószer vagy azok keveréke, amely a szilárd anyagot fel tudja oldani.

Általában nincsenek előnyben részesíthető, folyékony, hordozó oldószerek, mivel minden szilárd anyagnak saját oldékonysági tulajdonságai vannak. Inkább minden egyes szilárd anyagnak megvan a saját előnyös hordozó oldószere. A szokásos folyékony hordozó oldószerek a következők:

- R_a–OH általános képletű alkoholok, amelyekben R_a helyén C_1–C_6 alkil-csoport vagy fenil–CH_2– csoport áll;
- R_b–O–R_c általános képletű éterek, amelyekben R_b és R_c lehet egyforma vagy különböző C_1–C_4 alkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy az összes szénatomszám nem lehet 6-nál nagyobb; R_b és R_c együttesen, az oxigén atommal 5–8 atomos, heterociklusos gyűrűt is alkothat;
- R_d–CO–R_e általános képletű ketonok, amelyekben R_d és R_e lehet egyforma vagy különböző C_1–C_4 alkil-csoport, illetve –H, azzal a megkötéssel, hogy (a) nem lehet R_d és R_e egyaránt –H, és (b) az összes szénatomszám nem lehet 6-nál nagyobb;
- R_f–CO–NR_gR_h általános képletű amidok, amelyekben R_f helyén –H, $-CH_3$ vagy $-C_2H_5$ szerepel, R_g és R_h lehet egyforma vagy különböző, mégpedig –H, $-CH_3$ vagy $-C_2H_5$, azzal a megkötéssel, hogy R_g és R_h közül csak az egyik lehet –H, ha R_f helyén – CH_3 vagy $-C_2H_5$ áll;
- R_i–CO–O–R_j általános képletű észterek, amelyekben az R_i szubsztituens C_1–C_4 alkil-csoport, R_j pedig –H vagy C_1–C_4 alkil-csoport;
- aromás vegyületek, így benzol 1 vagy 2 –Cl atommal vagy 1 vagy 2 $-CH_3$ csoporttal tetszőlegesen szubsztituálva;
- $C(R_k)_4$ általános képletű metán-származékok, amelyekben az R_k szubsztituensek egyformák vagy különbözőek, mégpedig –H vagy –Cl;
- adott esetben 1–3 klórral szubsztituált etén;
- adott esetben 1–3 klórral szubsztituált etilén;
- CH_3–$(CH_2)_{nl}$–CH_3 általános képletű szénhidrogének, amelyekben nl értéke 2–6, adott esetben 1–4 klórral szubsztituálva;
- továbbá freonok, CH_3–CN, glyme és mindezek keverékei.

Konkrét példák a folyékony hordozó oldószerekre: metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, s-butanol, terc.butanol, pentanolok, hexanolok, heptanolok, benzil-alkohol, tetrahidro-furán, dietil-éter, metil-terc.butil-éter, formamid, dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, aceton, metil-etil-keton, pentán, hexán, heptán, oktán, ciklopentán, benzol, toluol, xilol, piridin, metilén-klorid, kloroform, szén-tetraklorid, metil-klorid, etilén-diklorid, butil-klorid, triklór-etilén, 1,1,2,-triklór-trifluor-etán-dioxán, klór-benzol, etil-acetát, butil-acetát, acetonitril, glyme és mindezek keverékei.

A használt nem oldó közeg kiválasztásakor számos tényezőt kell figyelembe venni. Ezek közül a legfontosabb a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyaggal szembeni kis oldékonyság, ugyanakkor a folyékony hordozó oldószerben nagy oldékonyság. A nem oldó közeg kiválasztásánál továbbá minimális költségre, maximális kitermelésre, minimális toxikusságra és más gyakorlati szempontokra, így a megfelelő kristályforma kialakulására, és a kristályos szilárd anyagból való könnyű eltávolíthatóságra kell törekedni, hogy megtaláljuk az optimális nem oldó közeget a finoman eloszlatni kívánt szilárd anyaghoz. A kiválasztott nem oldó közegnek legalább részben, de előnyösen tökéletesen elegyednie kell a folyékony hordozó oldószerrel az egész művelet során alkalmazott, teljes nyomás- és hőmérséklettartományban.

A nem oldó közeg olyan gáz, amely a tiszta gáz kritikus hőmérsékletén vagy afölött és a tiszta gáz kritikus nyomásán vagy afölött van. A nem oldó közeg tehát szuperkritikus állapotú közeget, összenyomott cseppfolyósítható gázokat és sűrű gőzöket jelent. Mivel a nem oldó közeget úgy választjuk ki, hogy a mikroprecipitálandó szilárd anyag egyensúlyi oldékonysága kicsi legyen, ez a közeg az eljárásban a kicsapószer szerepét tölti be. Minthogy egy szilárd vegyület oldékonysága egy rossz oldószerben a hőmérséklettől és a nyomástól függ, a finomeloszlású szilárd anyag optimális kitermelését úgy kapjuk, ha a szuperkritikus állapotú ($T \rfloor T_c$ és $P \rfloor P_c$), nem oldó közegnek vagy a hőmérsékletét, vagy a nyomását megfelelően szabályozzuk. Ismeretes, hogy alacsonyabb hőmérsékleteken az oldékonyság is kisebb. Az eljárás tehát jó eredménnyel folytatható le, ha a nem oldó közeg hőmérséklete annak kritikus hőmérsékleténél alacsonyabb, míg a nyomás nagyobb, mint a gáz egyensúlyi gőznyomása a kiválasztott hőmérsékleten. Ilyen körülmények között, szuperkritikus közeg helyett összenyomott, cseppfolyósítható gázról beszélünk, amelyet közel-kritikus állapotú folyadéknak is nevezhetünk (közelítőleg $0{,}8T_c<T<T_c$ és $P>P^{vap}$). Termodinamikailag ez folyadékállapotot jelent. A művelet véghezvihető, ha általában nem is olyan jól, sűrített gőzfázisban lévő nem oldó közeggel is ($T<T_c$ és $P<P_c$), de például a folyékony oldószer befecskendezése kisnyomású gőzbe ($T<T_c$) vagy kisnyomású gázba ($T>T_c$) nem eredményez kellően finomeloszlású szilárd anyagot, mivel a nem oldó közeg nem tud gyorsan bediffundálni a befecskendezett oldószer áramába, ezért nem képes gyorsan feloldódni a folyékony hordozó oldószerben.

A nem oldó közeg tehát lehet szuperkritikus halmazállapotban, lehet összenyomott, cseppfolyósítható gáz vagy sűrített gőz.

nem oldó közegként alkalmazható szén-dioxid, etén, etilén, dinitrogén-oxid, fluoroform (CHF_3), dimetil-éter, propán, bután, izobutánok, propilén, klór-trifluor-metán ($CClF_3$), kén-hexafluorid (SF_6), bróm-trifluor-metán ($CBrF_3$), klór-difluor-metán ($CHClF_2$), hexafluor-etán, szén-tetrafluorid és ezek keverékei.

Előnyös nem oldó közeg a szén-dioxid, az etén, az etilén és a $CClF_3$; a legelőnyösebb a szén-dioxid.

A finoman eloszlatni kívánt szilárd anyagot feloldjuk a folyékony hordozó oldószerben. Így megkapjuk a befecskendezőoldatot, amely általában a szilárd anyagot kevéssel a telítettség alatti koncentrációban tartalmazza a befecskendezőoldat tárolási hőmérsékletén, amely kényelmi okokból rendszerint a szobahőmérséklet (20–25 °C), de szükség esetén a befecskendezőoldat készíthető és tárolható ennél magasabb vagy alacsonyabb hőmérsékleteken is. A szobahőmérséklettől eltérő hőmérséklet alkalmazását indokolhatja, ha a szilárd anyag nagyobb oldékonyságát akarjuk elérni a folyékony hordozó oldószerben, akár magasabb, akár alacsonyabb hőmérsékleten, javítva ezáltal a finomeloszlású szilárd termék előállításának hatásfokát. De befolyásolhatja a befecskendezőoldat hőmérséklete a részecskeméretet, a kristályformát vagy a kristálytextúrát, a visszamaradó oldószer mennyiségét vagy a finomeloszlású szilárd végtermék egyéb fizikai tulajdonságait. Bár a folyékony hordozó oldószer telíthető is a szilárd anyaggal, általában mégis célszerű a telítettnél valamivel kisebb koncentrációval készíteni a befecskendezőoldatot, mivel így csökkentjük a porózus szűrő, a szabályozószelepek és a berendezés más elemeinek eltömődését, amikor a befecskendezőoldat áthalad rajtuk a nem oldó közegbe való befecskendezés előtt.

A befecskendezőoldatot ezután hozzáadjuk a nem oldó közeg viszonylag nagy térfogatához, amely szuperkritikus, összenyomott cseppfolyósított gáz vagy sűrített gőz állapotban van. A szokásos eljárás során a befecskendezőoldatot keverős autoklávba szivattyúzzuk be, ahol az összenyomott nem oldó közeg már bent van. Amikor a befecskendezőoldat (a szilárd anyagot oldva tartalmazó, folyékony, hordozó oldószer) érintkezésbe kerül a nem oldó közeggel, a befecskendezőoldatot gyorsan átjárja a nem oldó közeg egyszerű, kétkomponensű diffúzió révén. Mivel a szilárd anyag oldékonysága a nem oldó közegben sokkal kisebb, mint a folyékony hordozó oldószerben, az oldott szilárd anyag kicsapódik a nem oldó közeg és a folyékony hordozó oldószer elegyéből közvetlenül a két közeg érintkezésbe kerülése után. Minthogy az érintkezés, a keveredés és a diffúzió időben gyorsan játszódik le, a szilárd anyag kisméretű, finom részecskék alakjában válik ki. Ha az érintkezés lassúbb (ami elérhető például a nem oldó közeg lassú adagolásával a folyékony hordozó oldószerben oldott szilárd anyag előre meghatározott térfogatához), akkor a szilárd anyag nagyobb méretű részecskék alakjában válik ki, mivel a jó oldékonyság időtartama megnövekszik, ami a kinetikailag szabályozott kristálynövekedéshez szükséges. Lassú kristályosodás általában nagyobb méretű kristályokat eredményez, mint a gyors kicsapás.

Miután a kívánt mennyiségű befecskendezőoldatot hozzáadtuk a nem oldó közeghez, a kivált, finomeloszlású, szilárd terméket el kell különíteni a nyomás alatt nem oldó közegtől. Ez a közeg homogén elegy, amely túlnyomórészt a nem oldó közegből áll, amely tipikusan 2–10%-nyi folyékony hordozó oldószert tartalmaz. Fontos tehát, hogy a folyékony hordozó oldószer elegyíthető legyen a nem oldó közeggel az eljárás során előadódó minden hőmérsékleten és nyomáson mindaddig, amíg ez az elegy érintkezésben van a finomeloszlású szilárd termékkel. Ha a hőmérséklet, a nyomás vagy az összetétel olyanná válik, hogy a folyékony hordozó oldószerben dús, új fázis különül el az elegyből, akkor a finomeloszlású szilárd termék szelektíven újraoldódhat ebben a fázisban, és nem tudjuk finomeloszlású szilárd termékként kinyerni. Kétfázisú folyadék, illetve gáz képződése (a szilárd fázis a harmadik) csak akkor viselhető el, ha a finomeloszlású szilárd anyag mindkét fázisban csak mérsékelten oldható.

A finomeloszlású szilárd termék célszerűen úgy gyűjthető össze, hogy a szilárd anyagot szitán átszűrjük. A nem oldó közegből, a folyékony hordozó oldószerből és a finomeloszlású szilárd csapadékból álló rendszert kényszeráramlással átbocsátjuk finom porozitású hálós szűrőn, amely a kicsapókamra alján helyezkedik el, és a teljes üzemi nyomás hatása alatt áll. A finomeloszlású szilárd termék fennmarad a szűrőn, míg a folyékony fázis könnyedén átfolyik rajta, illetve a szilárd csapadék által alkotott ágyon, és a kicsapókamra aljáról mint tiszta szűrlet elvezethető. A kis viszkozitású és kis felületi feszültségű nem oldó közeg különösen alkalmas a gyors szűrésre a finom részecskék alkotta töltött ágyon keresztül, míg a szokásos folyékony oldószerek önmagukban lassan szűrődnének a nagyobb viszkozitásuk és felületi feszültségük miatt. A szűrés szempontjából tehát a szuperkritikus közeggel végzett mikroprecipitáció a gyors szűrés előnyét is nyújtja, szemben a hagyományos, folyadékfázisú mikroprecipitációval, különösen, ha az általános gyakorlatban szokásos vizet használjuk nem oldó közegként.

A találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítása a folyamatos feldolgozás módszere. Ebben az esetben a nem oldó közeget és a befecskendezőoldatot belenyomjuk a kicsapókamrába, és a szűrlet oldószerelegy lefelé áramolva, a hálószűrő alatt hagyja el a kamrát, olyan szabályozott sebességgel, hogy a kamrában uralkodó nyomás lényegében időben állandó maradjon. Ha már elegendő mennyiségű szilárd anyagot vittünk be a folyékony hordozó oldószerben oldva, ahhoz, hogy szűrőkosár megteljen a termékkel, akkor időlegesen a befecskendezőoldat bevezetését leállítjuk, de a tiszta nem oldó közeget tovább adagoljuk, tartva az üzemi nyomást. Így kiűzzük a kicsapókamrából az elegyedő hordozó oldószert tartalmazó nem oldó közeget. Miután már némi tiszta nem oldó közeg is átjött a kamrán, a nem oldó közeg bevezetését is leállítjuk, de a lefelé áramló nem oldó közeg

ürítését folytatjuk. Ekkor a nyomás a kamrában atmoszferikusig csökken, amikor is a kamra kinyitható, és a finomeloszlású szilárd terméket tartalmazó szűrő üríthető. Így tökéletesen száraz, szabadon folyó, finomeloszlású szilárd terméket kapunk. Ha a felnyitás előtt a kicsapókamrára vákuumot alkalmazunk, megkönnyíthetjük a maradék nem oldó közeg és/vagy a maradék folyékony hordozó oldószer teljes eltávolítását a finomeloszlású szilárd termékről (gáztalanítás). Kisnyomású nitrogén vagy más inert gáz átáramoltatása a nyomásmentes kamrán a felnyitás előtt szintén megkönnyíti a nem oldó közeg teljes eltávolítását, mivel az adszorbeálódhat a szilárd terméken.

Szakaszos mikroprecipitációs műveletben a szűrőkosár kimenő oldalán nincs kifolyó áramlás. Itt a mikroprecipitációs folyamat logikus befejeződését a termékgyűjtő kosár megtelésén kívül más tényezők is megszabhatják. A szakaszos műveletet tipikusan az korlátozza, hogy amint a folyékony hordozó oldószer felhamozódik a kicsapókamrában, a finomeloszlású szilárd termék oldékonysága növekedésnek indul a folyékony hordozó oldószer és a nem oldó közeg keverékében, egészen addig a pontig, ahol már a céltermék jelentős mennyisége fel is oldódik, így nem gyűjthető össze a szűrőn. Ráadásul a befecskendezőoldat folyamatos benyomása közben a kicsapókamra nyomása is folyamatosan nő a szakaszos művelet során, ami miatt legalábbis a berendezés által megengedett maximális nyomás elérése előtt a szakaszos műveletet be kell fejezni.

A nyomásmentesítés és a finomeloszlású szilárd termék összegyűjtésének más célszerű módszerei is elképzelhetők, mind szakaszosan, mind folyamatosan. Ezek azonban nem korlátozzák a találmány hatályát, mivel az elsődleges eljárás az, hogy jól oldó, folyékony hordozó oldószerben feloldott szilárd anyagot nem oldó közeggel hozunk össze, ami elkülöníthető, finomeloszlású, szilárd terméket hoz létre, hasznos és előnyös tulajdonságokkal. A termék összegyűjtésének egyik ilyen változata szerint nem a keverő- és kicsapókamrán belüli szűrőkosárba gyűjtjük a terméket, hanem a mikroprecipitált termék és a nem oldó közeg által alkotott zagyot csövön kivezetjük, és megfelelő szeleprendszerrel, két ágon, két külön szűrő/gyűjtő berendezésbe juttatjuk. Az egyiket nyomásmentesítjük és ürítjük, mialatt a másikon gyűlik folyamatosan a kicsapódó szilárd termék. Ilymódon nem kell megszakítani a keverés és kicsapás műveletét a keverőkamrában a termék ürítéséhez, és valódi folyamatos mikroprecipitációs eljárás hajtható végre.

Működésképes körülmények teremthetők, ha a folyékony hordozó oldószerben a telítettség 1–100%-ának megfelelő mennyiségű szilárd anyagot oldunk: előnyösen 50–95%, legelőnyösebben 70–95% közötti mennyiséget.

Adott esetben, ha szükséges, a folyamat steril körülmények között is kivitelezhető, ha finomeloszlású, steril, kristályos vagy poralakú terméket kívánunk előállítani. Ilyenkor sterilizáló szűrőberendezést (így 0,2 μm átlagos pórusméretű szűrőt) iktatunk be az 1 autoklávba való bemenethez. Például a szilárd anyag hordozó oldószerrel alkotott oldatának sterilizáló szűréséhez a 3 oldattartályból érkező oldatot 14 sterilizáló szűrőn engedjük át, és 7 gáztartályból kijövő összenyomott cseppfolyósítható vagy szuperkritikus állapotú gázt a 15 sterilizáló szűrőn bocsátjuk keresztül, mielőtt a megfelelő arányban összekeverjük az oldatot és a gázáramot a sterilizált 1 nyomástartó edényben.

Meghatározások és megállapodások

Az alábbi meghatározások és magyarázatok a teljes leírásban szereplő kifejezésekre vonatkoznak, beleértve a szabadalmi igénypontokat is.

Meghatározások

Minden hőmérsékletet Celsius-fokban adunk meg.

THF = tetrahidro-furán.

DMF = dimetil-formamid.

CO_2 = szén-dioxid.

Szűrletnek azt az oldatot vagy elegyet nevezzük, amely a szilárd terméktől megszabadított folyékony hordozó oldószert tartalmazza a nem oldó közegben oldva, legfeljebb csak kevés oldatban tartott szilárd anyaggal.

Gyógyszeren mind receptre felírandó, mind fel nem írandó gyógyászati hatóanyagokat értünk.

A „gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezés olyan tulajdonságokra és/vagy anyagokra vonatkozik, amelyek farmakológiai és toxikológiai szempontból betegeknek beadhatók, a gyógyszergyártó vegyészek oldaláról, vagyis fizikai-kémiai szempontból pedig összetételük, kiszerelésük és stabilitásuk a beteg számára bevehetővé és biológiailag felhasználhatóvá teszik.

Ha oldószerpárokat alkalmazunk, az oldószerarányokat térfogatarányban (v/v) adjuk meg.

Szilárd anyagok oldószerben való oldékonyságát a szilárd anyag/oldószer arányával, tömeg/térfogatban (m/v) adjuk meg.

A halmazállapotokat a következő kifejezésekkel adjuk meg:

Kifejezés	P, T állapot	Termodinamikai állapot
Szuperkritikus közeg	$T \geq T_c$ és $P \geq P_c$	légnemű
Összenyomott cseppfolyósítható gáz	$T<T_c$ és $P>P^{vap}$	folyékony
Sűrített gőz	$T<T_c$ és $P<P^{vap}$	légnemű (gőz)

Példák

Feltételezzük, hogy további részletezés nélkül is e területen jártas szakemberek a fenti leírás alapján a legteljesebb mértékben végre tudják hajtani a találmány szerinti eljárást. Az alábbi részletes példák azt mutatják be, hogyan készítjük el a különféle vegyületeket és/vagy hogyan hajtjuk végre a találmány szerinti eljárás különböző műveleteit, és csupán szemléltetésül szolgálnak, semmilyen módon nem korlátozva a szabadalmi leírás hatályát. A járatos szakemberek azonnal megértik az eljárás megfelelő változatait, mind a reagensek, mind a reakciókörülmények és technológiák tekintetében.

1. példa

Szakaszos kristályosítás

6,5 g triamcinolon-acetonidot feloldunk 140 cm^3 THF-ban.

Közben az 1. ábra szerinti kétliteres 1 autoklávot 24 °C-on megtöltjük szén-dioxiddal, és membránszivattyúval a nyomást 100 barra növeljük. Elindítjuk a 2 keverőt (az áramforrás az ábrán nem szerepel). Az 50 cm^3-es 3 edénybe betöltjük a fenti triamcinolon-acetonid/THF oldatot. A nulladik percben elindítjuk a nagynyomású adagolószivattyút, amely a szteroid/THF oldatot 7 cm^3/perc áramlási sebességgel a kevert szén-dioxidba adagolja. 5,5 perc után, amikor 39 cm^3 szteroid/THF oldatot beadagoltunk, az adagolószivattyút időlegesen leállítjuk. A 3 edényt feltöltjük a szteroid/THF oldattal, és az adagolószivattyút visszakapcsoljuk. 12,5 perc után az adagolótartály ismét majdnem kiürül, tehát az adagolószivattyút megint leállítjuk. Összesen 4,0 g triamcinolon-acetonidot viszünk be az autoklávba. Az 1 autoklávban lévő nyomást lassú lefúvatással leeresztjük, amikor is a nagynyomású szén-dioxid/THF folyadékelegy az 5 fenékszelepen keresztül a szabad levegőbe távozik. A kristályokat mossuk: az autoklávot újra megtöltjük cseppfolyós szén-dioxiddal, 60 bar nyomáson 10 percig keverjük, majd az 5 fenékszelepen keresztül lefúvatjuk. A 2 keverőt ekkor kikapcsoljuk. A szén-dioxidot tovább engedjük ki az 5 fenékszelepen keresztül. Az autokláv 8 fedelét eltávolítjuk, a 9 szűrőkosarat kiemeljük. Mintegy 1 g finom, fehér por a szűrőkosár oldalához tapad, és a feneken a 10 μm-es 10 szűrőlemez túlnyomó részét vékony rétegben ellepi.

A por méretosztásos fénymikroszkóppal végzett vizsgálata azt mutatja, hogy az egyes részecskék többségének mérete 10 μm alatt van, és csak kis része éri el a 20–30 μm-t.

2. példa

Folyamatos mikroprecipitáció

Ez a művelet előnyös kivitelezési módja. Adagonként lényegesen több termék nyerhető ki.

8,0 g triamcinolon-acetonidot 20–25 °C-on feloldunk 250 cm^3 THF-ban, így közel telített befecskendezőoldatot kapunk. Az 1 autoklávot a behelyezett szűrőkosárral CO_2-nyomás alá helyezzük, a 11 kompresszorral 110 barra nyomjuk meg, 49 °C-ra melegítjük, miközben 2200 ford/perc sebességgel keverjük. A 3 edényt megtöltjük a 250 cm^3 triamcinolon-acetonid/THF befecskendezőoldattal. Kinyitjuk az 5 fenékszelepet, és a CO_2-ot kiengedjük az autokláv fenekéről, miközben a belső nyomást 110–111 bar értéken állandósítjuk a 12 torlónyomásszabályozó segítségével.

Ekkor a tiszta szén-dioxid stacioner áramlással, mintegy 30 g/perc sebességel folyik át a rendszeren, amikor is kinyitjuk a 4 nagynyomású adagolószivatytyút, és a 20–25 °C-os triamcinolon-acetonid/THF befecskendezőoldatot 6,8 cm^3/perc állandó sebességgel beadagoljuk az autoklávba. A beadagolást 34 percig folytatjuk, ezalatt mintegy 230 cm^3 befecskendezőoldat áramlik be a 0,90 kg, áramló szén-dioxidba. Ekkor a befecskendezőoldat adagolását leállítjuk, de még mintegy 0,2 kg tiszta szén-dioxidot tovább áramoltatunk 49 °C-on és 110 bar nyomáson az autokláv belső terén át, hogy az összegyűlt szilárd termék mellett a kamrát a maradék THF-tól megtisztítsuk.

Ekkor a szén-dioxid beadagolását megszüntetjük, de elvezetését az autokláv fenékszelepén keresztül addig folytatjuk, amíg a nyomás atmoszferikusra nem csökken. Az autoklávot kinyitjuk, és a szűrőkosár szerelvényt kiemeljük. A gyűjtőkamrában 7,05 g triamcinolon-acetonidot találunk finom, fehér, száraz por alakjában, amely 88%-os kitermelésnek felel meg. A mikroprecipitációval nyert termék méretosztásos fénymikroszkóppal mért, átlagos részecskemérete 5–10 μm.

Az autoklávból távozó nem oldó közeg a 13 csővezetéken, az ebbe iktatott közbülső tartályon és 16 szivattyún keresztül visszatáplálható a rendszerbe vagy – ha már nem alkalmas újrafelhasználásra, a csappal zárható 6 csövön át kibocsátható.

3. példa

Acetil-szalicilsav mikroprecipitációja

15,0 g acetil-szalicilsavat (aszpirin, a Sigma Chemical Co. terméke) oldunk 450 ml diklór-metánban 21 °C hőmérsékleten és a kapott oldatot beöntjük a mikroprecipitációs készülék „befecskendező oldat" tartályába. A 2 mikronos szűrőlemezzel felszerelt belső gyűjtőkosarat behelyezzük az autoklávba, amelyet ezután lezárunk és a nem oldó közegként alkalmazott szén-dioxiddal 151 bar nyomás alá helyezzük. Ezután megkezdjük a keverést percenként 1250 fordulattal és a szén-dioxidot 4,3 kg/óra sebességre beállított állandó áramban folytatjuk az autoklávon keresztül, miközben az autoklávot a hűtőköpenyen keresztül vezetett nátrium-klorid-oldattal hűtjük, és így az autoklávon átáramló szén-dioxidot –2 és 0 °C között hőmérsékleten tartjuk.

A szén-dioxid folytonos áramlásának és állandó hőmérsékletének beállítása után megindítjuk a befecskendező szivattyú segítségével a diklór-metános oldatnak nyomás alatti keverés közben áramoltatott szén-dioxidban történő befecskendezését. A közvetlenül befecskendezés előtt 36–38 °C hőmérsékletre melegített diklór-metános oldat fent megadott teljes mennyiségét 75 perc alatt fecskendezzük be az autoklávba. Ezután a szivattyút leállítjuk, de a szén-dioxid 151 bar nyomáson, 4,3 kg/óra sebességgel történő átáramoltatását továbbra is fenntartjuk mindaddig, amíg 2,3 kg tiszta szén-dioxid nem halad keresztül az autoklávon, a diklór-metán maradékának teljes kiöblítése és a gyűjtőkosárban összegyűlt szilárd termék mosása céljából. Ekkor a szén-dioxid átáramoltatását megszakítjuk és az autoklávban fennálló nyomást 151 barról 30 perc alatt a légköri nyomásra csökkentjük. Az autoklávot kinyitjuk és kiemeljük a gyűjtőkosarat, majd kivesszük belőle a kapott száraz, szabadon ömleszthető fehér por alakjában kapott terméket.

Az így kapott termék nagytisztaságú, kiváló minőségű ecetil-szalicilsav (olvadáspontja a kiindulási anyag 134–136 °C olvadáspontjával szemben 133–135 °C). Mikroszkóp-fényképek szerint a kapott acetil-

szalicilsav általában gömbalakúak, az egész látótérben egyenletes megjelenésűek, 4–7 mikron szemcseméretel. [A kiindulási anyag legnagyobbrészt nagyméretű (átlagosan 100 mikron hosszúságú és 10 mikron átmérőjű) tűkristályokból állott.]

4. példa

Vanillin mikroprecipitációja

15 g vanilin ízesítőanyagot 180 ml diklórmetánban oldunk, a kevés megmaradó zavarosodást derítőszűrőn átszűrve eltávolítjuk és a tiszta oldatot a szuperkitikus mikroprecipitációs készülék „befecskendező oldat" tartályába töltjük. Az autoklávot összeállítjuk és lezárjuk, majd a nem oldó közegként alkalmazott szén-dioxiddal 153 bar nyomás alá helyezzük. A szén-dioxidot 0,9 kg/óra sebességgel áramoltatjuk az autoklávon keresztül, amelynek hőmérsékletét –12 és –15 °C között tartjuk, 1250 percenkénti forudlattal történő keverés közben. A hőmérséklet beállása után a szivattyú megindításával megkezdjük a diklór-metános vanillinoldat 1,6 ml/perc sebességgel történő befecskendezését a szén-dioxid áramban. A vanillinoldatot nem melegítjük, így a befecskendezés 25 °C körüli hőmérsékleten megy végbe.

A 180 ml oldatot 125 perc alatt fecskendezzük be, majd a szivattyút leállítjuk, de a szén-dioxid 153 bar nyomáson 0,9 kg/óra sebességgel történő befecskendezését tovább folytatjuk, míg 1 kg tiszta szén-dioxid nem áramlik keresztül azt autoklávon, a visszamaradt diklór-metán teljes eltávolítása és az összegyűjtött szilárd vanillin mosása céljából. Ezután az autoklávban fennálló nyomást lassan a környezeti nyomásig hagyjuk csökkenni. Az autokláv kinyitása után a finom eloszlású száraz vanillin könnyen kiönthető a gyűjtőkosárból.

A kapott mikroprecipitált vanillin olvadáspontja a kiindulási anyagéval egyezően 81–82 °C. A közel szuperkritikus körülmények között kapott termék mikroszkópos vizsgálata szerint 5–15 mikron szemcseméretű, de látható a tárgylemezen néhány nagyobb (kb. 20–30 mikron méretű) szemcse is. A kiindulási vanillin (az Aldrich cég készítménye) sokkal nagyobb, általában 100 mikronnál nagyobb átmérőjű, szabálytalan alakú kristályokból állt.

5. példa

Egy peptid mikroprecipitációja

Ebben a példában a következő képletű {1S-[1R*(R*),2R*,4R*(1R*,2R*)]}-N-|2-hidroxi-5-metil-1-(2-metil-propil)-4-/«<2-metil-1-{[(2-piridinil-metil)-amino]-karbonil}-butil>-amino»-karbonil/-hexil|-α-(metil-amino)-1-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-1H-imidazol-4-propán-amidot alkalmaztunk mikroprecipitálandó kiindulási anyagként. Ez a 4 aminosav hosszúságú peptid N-(metil)-His-Leu-Ψ[CH(OH)-CH_2]-Val-Ile-amino-metil-piridinként is ismeretes; tapasztalati képlete $C_{38}H_{57}N_7O_6S$, molekulatömege 740.

Ez a peptid nem kristályosodik (ez a peptidek és fehérjék általános tulajdonsága), ezért csak rotációs nagyvákuum-szárítóval volt elkülöníthető. Ily módon barna színű, ragadós, száraz gyantaszerű termék keletkezik.

Az így kapott terméket diklór-metánban oldjuk és az oldatot az előző példákban leírt módon, 26 °C hőmérsékleten, 110 bar nyomáson fecskendezzük be az ugyanilyen körülmények között az autoklávon keresztül áramoltatott szén-dioxidba. A gyűjtőkosárban összegyűlő kisméretű részecskékről távozó szűrlet-áram a barna színt és ragadósságot okozó szennyező anyag legnagyobb részét magával viszi. A finom eloszlású szilárd részecskék alakjában kapott termék lényegileg tiszta és szabadon ömleszthető por; eddig ezt a peptidet ilyen alakban nem tudták előállítani.

6. példa

Szacharóz mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában acetil-szalicilsav mikroprecipitációjára leírt eljárást követve a következő módon járunk el.

2,5 g étkezési minőségű szacharózt 500 ml metanolban oldunk és ezt az oldatot fecskendezzük be az autoklávon keresztül –10 °C hőmnérsékleten és 156 bar nyomáson áramoltatott 6,1 kg szén-dioxidba 3 óra alatt. Az autokláv átöblítésére további 2,3 kg tiszta szén-dioxidot áramoltatunk át ugyanilyen körülmények között, majd az autoklávban fennálló nyomást lassan a környezeti nyomásra csökkentjük. 1,73 g igen finom eloszlású por alakjában kapjuk a cukrot, amely mikroszkóppal vizsgálva egyenletes alakú, 3–6 mikron átmérőjű részecskékből állónak mutatkozik, olvadáspontja 184–187 °C (210 °C-tól bomlik); a kiindulási anyagként felhasznált cukor olvadáspontja 185–187 °C volt (bomlás 225 °C-nál).

7. példa

terc-Butil-fenil-hidrokinon (fényképészeti vegyszer) mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példa szerinti eljárást követve 5,0 g terc-butil-fenil-hidrokinont (The Upjohn Company készítménye) oldunk 150 ml diklór-metán és 10 ml metanol elegyében. Az autoklávon keresztül nem oldó közegként 2,7 kg etánt áramoltatunk keverés közben, 27 °C hőmérsékleten és 155 bar nyomáson 85 perc alatt, miközben a terc-butil-fenil-hidrokinon oldatát befecskendezzük az áramló etánba. Ezután az autoklávot további 2,0 kg etén ugyanilyen körülmények között történő átáramoltatásával átöblítjük, majd a nyomást légkörire csökkentjük. Ily módon 2,1 g finoman eloszlatott száraz por alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet; a kapott termék a mikroszkópos vizsgálat szerint 4–8 mikron szemcse-átmérőjű finom por, amelyben azonban a tárgylemezen néhány nagyobb kb. 10–15 mikron átmérőjű lapos lemezalakú kristály is látható. Az etánból mikroprecipitált termék olvadáspontja – a kiindulási anyaggal egyezően – 125–127 °C.

8. példa

γ-1,2,3,4,5,6-Hexaklór-ciklohexán (inszekticid hatóanyag) mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 30 g γ-1,2,3,4,5,6-hexaklór-ciklohexént (az Aldrich Chemical Co. „Lindan" márkanevű terméke) 75 ml etil-ace-

tátban oldunk és az oldatot 33 perc alatt befecskendezük az autoklávon –13 °C hőmérsékleten, 85 bar nyomáson, keverés közben átáramoltatott 0,7 kg etánban. Ezután az autoklávot további 1,5 kg tiszta etán hasonló körülmények között, de 83 bar nyomáson történő átáramoltatásával átöblítjük, majd a nyomást légkörire csökkentjük. A kapott termék 16,1 g finom por, amely mikroszkópos vizsgálat szerint főként 5–15 mikron átmérőjű mikrokristályokból áll, de néhány nagyobb, 15–30 mikron átmérőjű kristályos szemcsét is tartalmaz. Ez a termék 111–114 °C olvad, lényegileg egyezően a 100 mikronnál nagyobb szemcseméretű kiindulási anyag (eredeti Aldrich termék) 112–114 °C olvadáspontjával, ami azt mutatja, hogy a termék kémiai változást nem szenvedett.

9. példa

Ammónium-nitrát (robbanó anyag) mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 4,0 g ammónium-nitrátot (a Mallinckrodt cég gyártmánya) 27 ml metanolban oldunk, és ezt az oldatot az autoklávon –14 °C hőmérsékleten, 153 bar nyomáson, keverés közben 26 perc alatt átáramoltatott szén-dioxidba fecskendezzük. Az autoklávot ezután 1,6 kg tiszta szén-dioxid –5 °C, 153 bar nyomáson történő átáramoltatásával öblítjük, majd a nyomást légkörire csökkentjük. A finom eloszlású fehér por alakjában kapott termék kalibrált mikroszkópon vizsgálva egyenletes alakú, 2–5 mikorn szemcseméretű szilárd anyagnak mutatkozott. A 165–167 °C olvadáspontú anyag ezen a hőmérsékleten tiszta folyadékká olvad, de csaknem közvetlenül a megolvadás után bomlás közben barnára színeződik.

10. példa

Nátrium-bromid mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 2,0 g kristályos nátrium bromidot (kereskedelmi minőségű, ionos szervetlen vegyület) 218 ml metanolban oldunk és az oldatot az autoklávon 18 °C hőmérsékleten, 153 bar nyomáson 100 perc alatt átáramoltatott 2,5 kg szén-dioxidba fecskendezzük. Ezután az autoklávot tiszta szén-dioxiddal hasonló körülmények között átöblítjük, majd a nyomást légkörire csökkentjük. 0,6 g igen finom eloszlású, nátrium-bromidot kapunk, 2-3 mikron egyenletes szemcseméretű fehér por alakjában. A szemcsék polarizált fényben kettőstörést mutatnak, ami a termék kristályos szerkezetét tanúsítja. Ez a példa azt is bizonyítja, hogy szervetlen ionos vegyületek is mikroprecipitálhatók a találmány szerinti eljárással, ha található olyan víztől különböző oldószer, amely a vegyületet oldja.

11. példa

Polisztirol mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 5,0 g szemcsézett polisztirolt (átlagos molekulatömeg 280 000) 120 ml kloroformban oldunk, és az oldatot 50 perc alatt az autoklávon keresztül 23 °C hőmérsékleten, 150 bar nyomáson, keverés közben áramoltatott 0,92 kg etánba fecskendezzük. Ezután az autoklávot további 2,0 kg etánnal 24 °C hőmérsékleten 150 bar nyomáson átöblítjük, majd a nyomást a környezetire csökkentjük. 5,3 g mikroszemcsés polisztirolt kapunk finom eloszlású fehér por alakjában, amely néhány nagyobb csomócskát is tartalmaz (ezek összeragadt polisztirol-szemcséknek látszanak). Ezenkívül nyilván némi (kb. 0,3 g) oldószer is maradt vissza a száraz termékben.

12. példa

Maltol (élelmiszer-ízesítő) mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 10 g maltolt (Aldrich Chemical Co) 1 liter diklór-metán és 150 ml metanol elegyében oldunk, és az oldatot percenként 2 ml sebességgel befecskendezzük a –10 °C hőmérsékleten, 150 bar nyomáson az autoklávon keresztül keverés közben áramoltatott etánba. Azután az autoklávot tiszta etánnal ugyanilyen körülmények között átöblítjük, majd a nyomást a légkörire csökkentjük. 7,35 g finom eloszlású száraz poralakú maltolt kapunk, amely főként 10 mikronnál kisebb mikrokristályokból áll, néhány nagyobb, 15–20 mikron méretű kristály mellett. A szemcsék polarizált fényben kettőstörést mutatnak, ami azt mutatja, hogy a mikroprecipitált termék (az Aldrich-féle kiindulási anyaggal egyezően) kristályos szerkezetű; olvadáspontja 157–160 °C. Az Aldrich-féle kiindulási anyag 156–160 °C olvadáspontjával való egyezése mutatja, hogy a maltol az etános mikroprecipitációs eljárás során semmilyen kémiai változást nem szenvedett.

13. példa

Penicillin V mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példa szerinti eljárást követve 5,0 g Penicillin V hatóanyagot 58,2 ml absz. etanol és 1,8 ml víz elegyében oldunk és az oldatot 26 perc alatt befecskendezzük az autoklávon keresztül –4 °C hőmérsékleten, 156 bar nyomáson, keverés közben áramoltatott etánban. Azután az autoklávot 2 kg tiszta etánnal ugyanilyen körülmények között átöblítjük, majd a nyomást légkörire csökkentjük. A kapott finom eloszlású fehér poralakú, de néhány összetapadt szemcsét is tartalmazó penicillin V mikroszkóppal vizsgálva 2-3 mikron átmérőjű szemcséket mutat, olvadási tartománya 117–122 °C, ezen a hőmérsékleten barnulás közben bomlik, cseppfolyós olvadék nem keletkezik. A kiindulási anyag olvadási tartománya 121–125 °C volt, ugyanilyen bomlási folyamat mellett. Ez a példa azt is mutatja, hogy a befecskendező oldat kis mennyiségű vizet is tartalmazhat, ha a fő oldószer vízzel elegyedő folyadék, mint az etanol.

14. példa

FD&C Red Dye #40 színezék mikroprecipitációja

Lényegileg a 3. példában leírt módon eljárva 6,0 g poralakú FD&Red Dye #40 vörös színezéket (a Warner–Jenkinson cég gyártmánya) 300 ml dimetil-formamidban oldunk keverés közben. Az oldatban keletkező csekély zavarosodást derítőszűréssel eltávolítjuk. A

már tiszta oldathoz további 30 ml dimetil-formamidot adunk, és ezzel 20–25 °C hőmérsékleten 90%-os telítettségű oldatot kapunk. Ezt az oldatot 100 perc alatt befecskendezzük 20–24 °C hőmérsékleten, 151 bar nyomáson áramoltatott etánba. Ezután ugyanilyen hőmérsékleten és nyomáson további 2,3 kg etánt áramoltatunk át az autoklávon a dimetil-formamid kiöblítése végett. A nyomás légkörire történő csökkentése után 4,42 g igen finoman eloszlatott vörös por alakjában kapjuk a színezéket.

A kapott termék legnagyobb része száraz és ömleszthető; csupán néhány nedves és összetapadó csomócska mutatkozik, ami valószínűleg a némi visszamaradt dimetil-formamidnak tulajdonítható.

A termék a mikroszkópos vizsgálat szerint 3–6 mikron szemcseméretű (az eredeti anyag szemcséi legalább 70 mikron méretűek voltak), és a kiindulási anyaggal egyezően 300 °C-ig nem olvad meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szilárd anyagok finom eloszlású, mikroszemcsés por alakjában történő előállítására, az anyag oldatának az anyagot nem oldó közeggel való elegyítése útján, *azzal jellemezve,* hogy

- az eloszlatandó anyagot egy, az illető anyag oldására alkalmas oldószerben (az alábbiakban: hordozó oldószer) oldjuk és
- a kapott oldatot nyomással cseppfolyósított gáz vagy sűrített gőz áramába fecskendezzük be, amely az eloszlatandó lényegileg nem oldó, de a hordozó oldószerrel legalább részlegesen elegyedő közegként alkalmazott szuperkritikus állapotú oldószer, mimellett kívánt esetben a nem oldó közeget és/vagy a befecskendező oldatot a befecskendezés előtt szűréssel sterilizáljuk vagy derítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az eloszlatandó anyagot lényegileg nem oldó közegként szuperkritikus állapotú gáz alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az eloszlatandó anyagot lényegileg nem oldó közegként nyomással cseppfolyósított szén-dioxidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az eloszlatandó anyagot lényegileg nem oldó közegként cseppfolyósított etánt alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerint eljárás, *azzal jellemezve,* hogy eloszlatandó szilárd anyagként gyógyszer-hatóanyagot, mezőgazdasági vagy ipari vegyszert, finomvegyszert, élelmiszer komponenst, fényképészeti vegyszert, robbanóanyagot, színezéket, festéket, polimert vagy kozmetikumot alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerint eljárás, *azzal jellemezve,* hogy gyógyszer-hatóanyagként triamcinolon-acetonidot vagy valamely penicillint alkalmazunk.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hordozó oldószerként szerves oldószert alkalmazunk.

8. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hordozó oldószerként vízzel elegyedő szerves oldószer és víz elegyét alkalmazzuk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hordozó oldószerként adott esetben 1–3 halogénatommal szubsztituált 1–4 szénatomos alifás szénhidrogént alkalmazunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy hordozó oldószerként diklór-metánt vagy kloroformot alkalmazunk.

11. A 7. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve,* hogy hordozó oldószerként di-(1–4 szénatomos alkil)-formamidot, di(1–4 szénatomos alkil)-acetamidot vagy -propionamidot, 1–6 szénatomos alifás alkoholt, (1–4 szénatomos alkán)-savak (1–4 szénatomos alkil)-észterét vagy di(1–4 szénatomos alkil)-étert alkalmazunk.

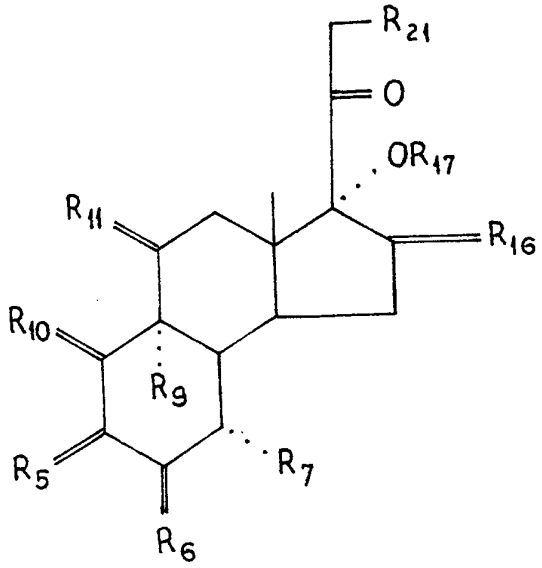
12. Az 1–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az eloszlatandó szilárd anyagot a hordozó oldószerben a telítettségi érték 1–100%-ának, előnyösen 50–95%-ának, különösen előnyösen 70–95%-ának megfelelő koncentrációban oldjuk.

13. Az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a nem oldó közeggel tökéletesen elegyedő hordozó oldószert alkalmazunk.

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a folyékony hordozó oldószerben oldott szilárd anyag és a nem oldó közeg áramait sterilizáljuk, olymódon, hogy e komponensek áramát sterilizáló szűrőn bocsátjuk keresztül, mielőtt ezen áramok összekeverednének a sterilizált nyomástartó edényben.

15. Az 1–14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az eloszlatandó anyag oldatát folyamatosan fecskendezzük be a nem oldó közegbe, és a finom eloszlású terméket is folyamatosan gyűjtjük össze.

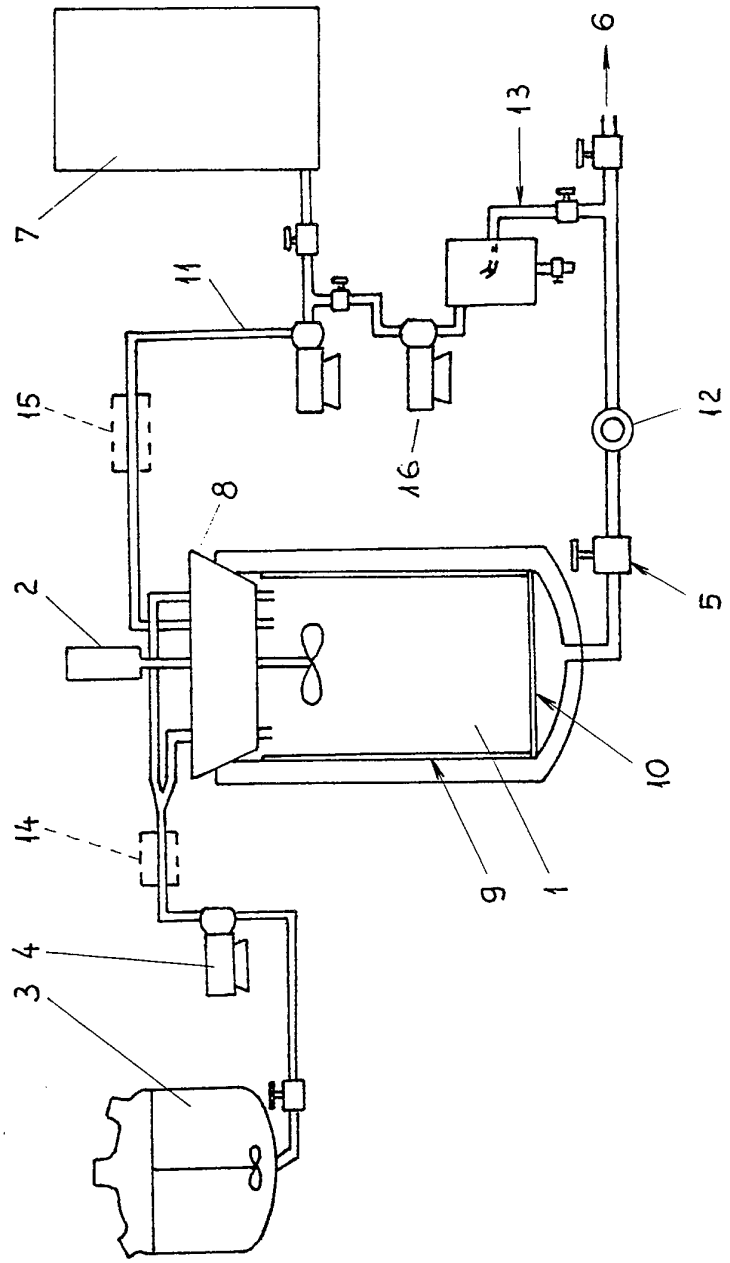
16. Az 1–14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a befecskendező oldatot szakaszosan adjuk a nem oldó közeghez, és a finom eloszlású szilárd terméket is szakaszosan gyűjtjük össze.



(szteroid)

(A)

HU 209 603 B
Int. Cl.[5]: B 01 J 2/02



1. ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda-Dománszky Gabriella osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST