(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 973419 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 973419

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 47/02
A61K 9/10

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.02.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.08.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.08.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **22.02.1996 PCT/EP1996/000731**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.02.1995 DE 19506141

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Cabot Corporation,** 75 State Street, Boston, MA 02109, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Schwertfeger, Fritz,** Germany, SAKSA, (DE)
2 • **Zimmermann, Andreas,** Germany, SAKSA, (DE)
3 • **Krempel, Harald,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Epäorgaanisten aerogeelien käyttö lääkkeiden valmistuksessa

Användning av oorganiskaaerogeler vid framställning av läkemedel

Epäorgaanisten aerogeelien käyttö lääkkeiden valmistuksessa

Keksintö koskee epäorgaanisten aerogeelien käyttöä farmaseuttisten vaikuttavien aineiden ja/tai valmisteiden apuaineena ja/tai väliaineena.

Aerogeeleillä, erityisesti sellaisilla, joiden huokoisuudet ovat yli 60 % ja tiheydet alle 0,6 g/cm^3, on äärimmäisen vähäinen lämmönjohtokyky, ja niillä on sen vuoksi käyttöä lämmöneristysmateriaalina, kuten kuvataan esimerkiksi julkaisussa EP-A-0 171 722. Tämän lisäksi on aerogeelien käyttö Cerenkov-ilmaisimiin tunnettu niiden kiintoaineelle hyvin vähäisen taitekertoimen vuoksi. Lisäksi kirjallisuudessa kuvataan aerogeelien erityisen akustisten impedanssien perusteella mahdollinen käyttö impedanssinsovituksena esimerkiksi ultraäänialueella.

Aerogeelit laajemmassa mielessä, ts. "ilmaa dispergoimisaineena sisältävän geelin" mielessä, valmistetaan sopivaa geeliä kuivaamalla. Käsitteeseen "aerogeeli" tässä mielessä kuuluvat aerogeelit ahtaammassa mielessä, kserogeelit ja kryogeelit. Tällöin kuivattua geeliä kutsutaan ahtaammassa mielessä aerogeeliksi, kun geelin neste kriittisen lämpötilan yläpuolella ja lähtien paineista kriittisen paineen yläpuolella poistuu mitä pisimmälle. Jos geelin neste sitä vastoin on alikriittinen, poistuu esimerkiksi neste-höyry-rajafaasin muodostuessa, niin muodostuvaa geeliä kutsutaan kserogeeliksi.

Käsitettä aerogeelit tässä patenttihakemuksessa käytettäessä ovat kyseessä aerogeelit laajemmassa mielessä, ts. "geeli, jossa on ilmaa dispersioaineena".

Tämän lisäksi aerogeelit voidaan periaatteessa jakaa epäorgaanisiin ja orgaanisiin aerogeeleihin.

Epäorgaaniset aerogeelit on tunnettu jo vuodesta 1931 lähtien (S.S. Kistler, Nature 1931, 127, 741). Siitä lähtien on valmistettu aerogeelejä mitä erilaisimmista

lähtöaineista. Tällöin voitiin valmistaa esimerkiksi SiO_2-, Al_2O_3-, TiO_2-, ZrO_2-, SnO_2-, Li_2O-, CeO_2-, V_2O_5-aerogeelejä ja niiden seoksia (H.D. Gesser, P.C. Goswami, Chem. Rev. 1989, 89, 756ff). Muutaman vuoden ajan on tunnettu myös orgaaniset aerogeelit mitä erilaisimmista lähtöaineista, kuten esimerkiksi melamiiniformaldehydistä (R.W. Pekala, J. Mater, Sci. 1989, 24, 3221).

Epäorgaanisia aerogeelejä voidaan tällöin valmistaa mitä erilaisimmilla tavoilla.

Voidaan esimerkiksi valmistaa SiO_2-aerogeelejä tetraetyyliortosilikaatin happamalla hydrolyysillä ja kondensoinnilla etanolissa. Tällöin muodostuu geeliä, joka voidaan kuivata ylikriittisellä kuivauksella rakenteen säilyessä. Tähän kuivaustekniikkaan perustuvia valmistusmenetelmiä tunnetaan esimerkiksi julkaisusta EP-A-O 396 076 tai WO 92/03 378.

Erään vaihtoehdon tarjoaa menetelmä SiO_2-geelien alikriittiseen kuivaukseen, kun nämä saatetaan ennen kuivausta reagoimaan klooripitoisen silylointireagenssin kanssa. SiO_2-geeli voidaan saada tällöin esimerkiksi tetraalkoksisilaanien happamalla hydrolyysillä sopivassa orgaanisessa liuottimessa veden avulla. Liuottimen sopivaa orgaanista liuotinta vastaan vaihdon jälkeen saatetaan saatu geeli edelleen eräässä vaiheessa reagoimaan silylointireagenssin kanssa. Tällöin muodostuva SiO_2-geeli voidaan seuraavaksi kuivata orgaanisesta liuottimesta ilmassa. Täten voidaan saavuttaa aerogeelejä, joiden tiheydet ovat alle 0,4 g/cm^3 ja huokoisuudet yli 60 %.

Tähän kuivaustekniikkaan perustuva valmistusmenetelmä kuvataan yksityiskohtaisesti julkaisussa WO 94/25 149.

Edellä kuvatut geelit voidaan tämän lisäksi sekoittaa tetra-alkoksisilaanien kanssa ja kypsyttää ennen alkoholi-vesi-liuoksessa kuivausta geeliverkoston vahvuuden

parantamiseksi, esimerkiksi julkaisussa WO 92/20 623 paljastetulla tavalla.

Lisäksi SiO_2-geeli voidaan valmistaa myös vesilasin pohjalta. Tähän tekniikkaan perustuva valmistusmenetelmä tunnetaan julkaisusta DE-A-4 342 548.

DE-patenttihakemuksessa 19 502 453.2 kuvataan tämän lisäksi kloorittomien silylointireagenssien käyttö.

Ylikriittisellä kuivauksella saadut aerogeelit ovat kulloinkin erityisesti käytetyn menetelmän mukaan hydrofiilisiä tai tilapäisesti hydrofobisia. Pitkäaikaisesti ne ovat kuitenkin hydrofiilisiä.

Tämä voidaan välttää hydrofobiseksitekovaiheella ylikriittisen kuivauksen aikana. Eräs sellainen menetelmä tunnetaan julkaisusta EP-A-O 396 076.

Alikriittisesti kuivatut aerogeelit ovat niiden valmistusmenetelmän johdosta (silylointi ennen kuivausta) pysyvästi hydrofobisia.

Kolloidisen piidioksidin käyttö terapeuttisissa kuparikoostumuksissa tunnetaan esimerkiksi julkaisusta US-A-4 123 511.

Samoin on tunnettu orgaanisten aerogeelien käyttö lääketieteessä (WO 95/01 165).

Tämän keksinnön tehtävänä oli etsiä uusia käyttöjä aerogeeleille.

Nyt on yllättäen keksitty, että epäorgaaniset aerogeelit soveltuvat apuaineiksi ja/tai kantajamateriaalaeiksi farmaseuttisille vaikuttaville aineille ja/tai valmisteille.

Epäorgaanisella aerogeelillä ymmärretään tässä patenttihakemuksessa aerogeeli, joka on valmistettu epäorgaanisten materiaalien pohjalta.

Käsitteeseen "aerogeelit epäorgaanisten materiaalien pohjalta" kuuluvat erityisesti myös sellaiset aerogeelit, jotka on modifioitu esimerkiksi silyloimalla.

Edullisesti aerogeelit ovat pääasiassa SiO_2:sta, Al_2O_3:sta, TiO_2:sta ja/tai ZrO_2:sta. Näissä voi olla kulloinkin käytön mukaan hydrofiilisiä ja/tai hydrofobisia pintaryhmiä (esimerkiksi OH, OR, R). Tällöin hydrofiilisiä ja/tai hydrofobisia pintaryhmiä sisältävien aerogeelien valmistus voidaan suorittaa kaikilla ammattimiehen tuntemilla menetelmillä. Erityisen edullisia ovat hydrofiiliset tai hydrofobiset SiO_2-pitoiset aerogeelit, erityisesti SiO_2-aerogeelit.

Tämän lisäksi keksittiin yllättäen, että sopivan hydrofiilisen tai hydrofobisen aerogeelin valinnalla voitiin vastaavia aineita, joilla aerogeeliä täytettiin, vapauttaa nopeutetusti tai hidastetusti. Lisäksi aerogeelejä voidaan käyttää dispergoimisaineina kiinteiden, nestemäisten tai kaasumaisten aineiden dispersioissa kiinteissä tai nestemäisissä väliaineissa. Tämän lisäksi voidaan hydrofiilisillä ja/tai hydrofobisilla aineilla panostettuja hydrofiilisiä tai hydrofobisia aerogeelejä muokata ongelmitta hydrofiilisiin ja/tai hydrofobisiin, nestemäisiin, puolikiinteisiin tai kiinteisiin väliaineisiin, erityisesti hydrofiilisten aerogeelien avulla hydrofobisten (ts. lipofiilisten) aineiden nestemäisiin ja/tai puolikiinteisiin hydrofiilisiin dispersioväliaineisiin ja hydrofobisten aerogeelien avulla hydrofiilisten aineiden nestemäisiin, hydrofobisiin disperioväliaineisiin lisäämiseksi. Hydrofobiset aerogeelit esimerkiksi uivat hydrofiilisten, vesipohjaisten väliaineiden päällä, minkä kautta ovat mahdollisia mahanestettä vaahdottavat lääkeaine-väliaine-järjestelmät. Lisäksi voidaan myös nestemäisiä, hydrofiilisiä tai hydrofobisia aineita muuttaa kiinteiksi, vapaastivaluviksi jauheiksi tai rakeiksi. Täten ongelmaton jalostus esimerkiksi tableteiksi, kapseleiksi tai peräpuikoiksi on mahdollista. Lisäksi on vastaavilla aerogeleeillä mahdollista myös lääkenesteiden, emulsiovoiteiden ja geelien valmistus, joilla on kuorintavaikutusta tai ei. Aineet

näiden käyttöjen mielessä ovat farmasiassa käyttökelpoisia aineita, esimerkiksi lääkkeitä, hajusteita ja makuaineita.

Keksintöä kuvataan seuraavaksi lähemmin ei-rajoittavien suoritusesimerkkien avulla.

Valmistusesimerkit

Esimerkki 1

Kestävästi hydrofobisen aerogeelin valmistus

1 l natriumvesilasiliuosta (jonka SiO_2-pitoisuus on 7 paino-% ja Na_2O:SiO_2-suhde 1:3,3) sekoitettiin yhdessä 0,5 l:n kanssa hapanta ioninvaihtohartsia (styreeni-divinyylibentseeni-kopolymeeriä, jossa on sulfonihapporyhmiä, kauppanimi ^{R}Duolite C20), kunnes vesiliuoksen pH-arvo oli 2,3. Seuraavaksi ioninvaihtohartsi suodatettiin pois, ja vesiliuoksen pH säädettiin 1 M NaOH-liuoksella happamaan pH-arvoon 5,0. Tämän jälkeen muodostunutta geeliä kypsytettiin vielä 3 tuntia 85 °C:ssa, ja seuraavaksi vesi vaihdettiin asetoniin 3 l:lla asetonia. Seuraavaksi asetonipitoinen geeli silyloitiin trimetyylikloorisilaanilla (5 paino-% trimetyylikloorisilaania/g märkää geeliä). Geelin kuivaus tapahtui ilmalla (3 tuntia 40 °C:ssa, sitten 2 tuntia 50 °C:ssa ja 12 tuntia 150 °C:ssa).

Näin saadun, läpinäkyvän aerogeelin tiheys oli 0,15 g/cm^3, sen ominaispinta-ala BET:n mukaan oli 480 m^2/g, ja se oli pysyvästi hydrofobista.

Esimerkki 2

Hydrofiilisen aerogeelin valmistus

Esimerkissä 1 valmistettua, pysyvästi hydrofobista aerogeeliä pyrolysoitiin 1 tunti 600 °C:ssa keveässä ilmavirrassa putkiuunin avulla. Saadun, läpinäkyvän aerogeelin tiheys oli 0,18 g/cm^3, ominaispinta-ala BET:n mukaan 450 m^2/g, ja se oli hydrofiilistä.

Käyttöesimerkit

Käyttöesimerkeissä käytetään valmistusesimerkkien 1 ja 2 mukaan saatuja hydrofiilisiä ja hydrofobisia aerogeelejä.

Esimerkki 1

Aerogeelien kostutettavuus

Aerogeeli	Hydrofiilinen	Hydrofobinen
asetoni	+	+
etanoli	+	+
etyyliasetaatti	+	+
n-heksaani	+	+
metanoli	+	+
i-propanoli	+	+
vesi	+	-

+: kostuminen; -: ei kostumista

Esimerkki 2

Aerogeelien veden vastaanotto intensiivisessä mekaanisessa sisäänsekoituksessa

	Veden vastaanotto (%)	Kuvaus
Aerogeeli hydrofiilinen	240:een	vapaasti juoksevaa jauhetta
	280:een	geelimäinen konsistenssi
	300:aan	herkkäliikkeistä suspensiota
Aerogeeli hydrofobinen	140:een	vapaasti juoksevaa jauhetta
	260:een	sitkeää tahnaa
	320:een	viskoosia valkoista suspensiota

Esimerkki 3

Aerogeelien panostus Na-karboksifluoreseiinilla

5 g aerogeeliä sekoitetaan 50 ml:n kanssa 1,5-prosenttista etanolista Na-karboksifluoreseiiniliuosta, ja sekoitetaan 2 tuntia. Suodatetaan, minkä jälkeen jäännös kuivataan huoneenlämpötilassa normaalipaineessa, ja tuote seulotaan. Saadaan vapaasti juoksevaa jauhetta.

	Na-karboksifluoreseiinipitoisuus
Aerogeeli hydrofiilinen	6,2 %
Aerogeeli hydrofobinen	5,7 %

ts. vähintään 38 % tarjotusta ainemäärästä otetaan vastaan.

Esimerkki 4

Na-karboksifluoreseiinin vapautuminen aerogeeleistä

Vapautuslaite: Paddle (USP)

Väliaine: vesi 37 °C

Vapautuminen

Aika (min)	5	60	150
Aerogeeli hydrofiilinen	51 %	80 %	n.b.
Aerogeeli hydrofobinen	13 %	18 %	38 %

Esimerkki 5

Aerogeelien panostus farmaseuttisilla vaikuttavilla aineilla

Kantajan (aerogeeli hydrofiilinen/hydrofobinen) panostus suspendoimalla lääkeaineliuokseen ja seuraava kuivaaminen (normaalipaine tai alennettu paine) tai lääkeaineliuoksen lisääminen kuivalle kantajalle ja seuraava jälkikuivaus. Saadaan vapaasti juoksevaa jauhetta.

A) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään 20 ml 5-prosenttista furosemidiliuosta (asetoni) sekoittaen, liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa

Lisätty lääkeainemäärä: 50 %

B) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään sekoittaen 2 ml 5-prosenttista furosemidiliuosta (asetoni), liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa, toisto toivottuun lisäysmäärään asti (esimerkiksi neljästi)

Lisätty lääkeainemäärä: 33,3 %

C) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään 5-prosenttista furosemidiliuosta (asetoni), kunnes muodostuu juuri ja juuri vielä juoksevaa jauhetta, jälkikuivaus (normaalipaine tai alennettu paine)

Lisätty lääkeainemäärä: 13,0 %

D) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään sekoittaen 15 ml 1,3-prosenttista furosemidinatriumliuosta (asetoni), liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa

Lisätty lääkeainemäärä: 16,6 %

E) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään sekoittaen 15 ml 1,3-prosenttista penbutulolihemisulfaattiliuosta (metanoli/etanoli 1:1), liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa

Lisätty lääkeainemäärä: 16,6 %

F) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään sekoittaen 20 ml 1-prosenttista Hoe 277* -liuosta (etanoli), liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa

Lisätty lääkeainemäärä: 16,6 %

* pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-N,N,-(3-metoksipropyyli)amidi (kuvattu julkaisussa EP-A-0 409 119)

G) Lisätään ennalta 1 g aerogeeliä, lisätään sekoittaen 13,5 ml 0,75-prosenttista metyyliprednisoloniliuosta (etanoli), liuottimen annetaan haihtua normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa

Lisätty lääkeainemäärä: 9,1 %

Esimerkki 6

Farmaseuttisten vaikuttavien aineiden vapautus aerogeeleistä

A) Metyyliprednisolonin vapautus hydrofobisesta aerogeelistä

Lisäysmäärä:	9,1 % metyyliprednisolonia
Vapautusmenetelmä:	lapasekoitinmenetelmä DAB 10
Väliaine:	suolahappo 0,1 N

Aika (min)	Metyyliprednisolonin vapautuminen vapaa aine (%)	Metyyliprednisolonin vapautuminen hydrofobisesta aerogeelistä (%)
15	18,8	16,8
120	84,1	41,1
480	91,5	58,7
1 440	92,3	77,2

B) Metyyliprednisolonin vapautuminen aerogeeleistä

Lisäysmäärä: 9,1 % metyyliprednisolonia
Vapautusmenetelmä: lapasekoitinmenetelmä DAB 10
Väliaine: fosfaattipuskuri pH 7,5

Aika (min)	Metyyliprednisolonin vapautuminen puhdas aine (%)	Metyyliprednisolonin vapautuminen hydrofiilisestä aerogeelistä %	Metyyliprednisolonin vapautuminen hydrofobisesta aerogeelistä %
3	3,9	56,5	1,6
6	12,5	68,2	3,1
15	33,2	75,3	6,5
30	53,9	78,6	11,6

C) Hoe 277:n vapautuminen aerogeeleistä

Lisäysmäärä: 16,6 % Hoe 277:ää
Vapautusmenetelmä: lapasekoitinmenetelmä DAB 10
Väliaine: suolahappo 0,1 N

Aika (min)	HOE 277:n vapautuminen hydrofiilisestä aerogeelistä (%)	HOE 277:n vapautuminen hydrofobisesta aerogeelistä (%)
6	94,3	20,8
15	94,3	24,9
30	94,8	28,9

D) Furosemidin vapautuminen aerogeeleistä

Lisäysmäärä: 50 % furosemidiä
Vapautusmenetelmä: lapasekoitinmenetelmä DAB 10
Väliaine: vesi

Aika (min)	Furosemidin vapautuminen puhdas aine (%)	Furosemidin vapautuminen hydrofobisesta aerogeelistä (%)
3	8,7	2,3
6	15,7	2,7
15	29,9	5,5
30	49,5	9,0

Esimerkki 7

Aerogeelitablettien valmistus

Resepti:	mikrokiteinen selluloosa	1 osa
	Maissitärkkelys	1 osa
	Mg-stearaatti	0,01 osaa
	Aerogeeli *	0,05 osaa

*: Na-karboksifluoreseiinipitoisia aerogeelejä esimerkistä 3 (hydrofiilinen tai hydrofobinen)

Menetelmä: komponenttien sekoitus ja seuraava suoratabletointi tablettiepäkeskopuristimella pyöreiksi, kaksitasoisiksi tableteiksi (halkaisija 6 mm), joiden massa oli 100 mg, ja joiden säteensuuntainen puristuslujuus oli 50 ja 100 N.

Sekä hydrofiilisellä että hydrofobisella aerogeelillä voidaan valmistaa ongelmitta tabletteja.

Esimerkki 8

Aerogeelikapselien valmistus

Resepti:	aerogeelejä	2 osaa
	laktoosi 1 H_2O D 80**	98 osaa

*: Na-karboksifluoreseiinipitoisia aerogeelejä esimerkistä 3 (hydrofiilistä tai hydrofobista)

**: yhtiö Meggle, Wasserburg

Menetelmä: käsintäyttö

Sekä hydrofiilisellä että hydrofobisella aerogeelillä saadaan vapaasti juoksevia jauheita, joita voidaan täyttää onmgelmitta kapseleihin.

Esimerkki 9 (a, b, c ja d)

Hydrofiilisten tai hydrofobisten aerogeeliläkepuikkiloiden valmistus:

Resepti:	Aerogeelejä	2 osaa
	Witepsol**	98 osaa

*: Na-karboksifluoreseiinipitoisia aerogeelejä esimerkistä 3 (hydrofiilistä (a, b) tai hydrofobista (c, d))

**: Witepsol H 12 (a, c.) tai Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten Menetelmä: sulavalumenetelmä

Hydrofiilinen tai hydrofobinen aerogeeli on ongelmitta muokattavissa molempiin lääkepuikkilopohjiin.

Esimerkki 10 (a, b, c ja d)

Vesipitoisten aerogeeliperäpuikkojen valmistus

Resepti:	aerogeeli*	1 osa
	fluoreseiininatriumliuos 1,5-%	1 osa
	Witepsol	98 osaa

*: Aerogeelejä (hydrofiilinen (a, b) tai hydrofobinen (c, d))

**: Witepsol H 12 (a, c) tai Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten

Menetelmä: sulavalumenetelmä

Vesifaasi on ilman vaikeuksia jalostettavissa molempiin lääkepuikkilopohjiin.

Esimerkki 11

Aerogeelinesteen valmistus

Resepti:

Aerogel	4,41 g
Propyleeniglykoli	8,82 g
Polysorbat 60	4,41 g
Polysorbat 65	4,41 g
Parafiiniöljy, herkkäliikkeinen	13,24 g
Polyakryylihappo	0,22 g

Natriumhydroksidi 1 N	0,88 g
Editiinihappo, tetra-natriumsuola, dihydraatti	0,09 g
Metyyli-4-hydroksibentsoaatti	0,10 g
Propyyli-4-hydroksibentsoaatti	0,01 g
Vesi	63,41 g

Sekä hydrofiilisellä että hydrofobisella aerogeelillä muodostuu valkoista homogeenista maitoa, jolla on kuorintavaikutusta.

Esimerkki 12 (a ja b)

Aerogeelipitoisten geelien valmistus

Resepti:	aerogeeli*	11,0 g
	Miglyol 812	99,0 g

*: Aerogeelit (hydrofiilinen (a) tai hydrofobinen (b))

Muodostuu kirkkaita tai heikosti opalisoivia geelejä, joilla on kuorintavaikutusta.

Esimerkki 13

Hydrofiilisen tai hydrofobisen aerogeelin panostus lipofiilisillä aineilla

Resepti:	Aerogeeli	3 g
	Sudaninpunainen	0,5 g
	Isopropanoli	80 g

Sudaninpunaista liuotetaan isopropanoliin ja sekoitetaan 2 tunnin ajan vastaavan aerogeelin kanssa. Ylimääräisen, nestemäisen faasin erotuksen jälkeen aerogeeli kuivataan huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa. Saadaan vapaasti juoksevaa sudaninpunainenpitoista jauhetta.

Esimerkki 14

Lipofiilisten aineiden panostus hydrofiilisiin väliaineisiin

A)	hydrofiilinen aerogeeli,	
	jossa on sudaninpunaista	1 osa
	vesi	99 osaa

Saadaan homogeenistä punaista suspensiota. Ei havaita partikkelien agglomeroitumista.

B) (Vertailuesimerkki)

sudaninpunainen	0,1 osaa
vesi	99 osaa

Intensiivisen ravistelun jälkeen ei esiinny lainkaan sudaninpunaisen kostumista tai veteendispergoitumista. Tuote agglomeroituu voimakkaasti.

C) hydrofobinen aerogeeli,

jossa on sudaninpunaista	1 osa
vesi	99 osaa

Saadaan sudaninpunainenpitoisen aerogeelin tasainen jakautuminen veden pinnalle, ilman että muodostuu agglomeraatteja.

Esimerkki 15

Aerogeelin panostus hydrofiilisillä aineilla

		hydrofobinen	hydrofiilinen
Resepti:	aerogeeli	1 osa	1 osa
	vesi	1,4 osaa	2 osaa
	vesipitoisuus (%)	58	66

Intensiivisen hiertämisen jälkeen saadaan homogeenista, vapaasti juoksevaa jauhetta.

Esimerkki 16

Hydrofiilisten aineiden dispergointi hydrofobisiin väliaineisiin

A) aerogeeli (vesipitoinen) 1 osa
(hydrofiilinen tai hydrofobinen)
seesamiöljy 50 osaa

Saadaan keveästi sekoittaen homogeenistä, vesipitoista suspensiota. Edes 24 tunnin kuluttua ei voida havaita veden erottumisia.

B) vesi 0,1 osaa
seesamiöljy 50 osaa

Edes voimakkaasti sekoitettaessa ei veden (hydrofiilinen malliaine) homogeeninen jakautuminen seesamiöl-

jyyn ole lainkaan mahdollista. Lyhyen ajan kuluttua aggregoituu dispergoituneita vesipisaroita. Koko ajan on läsnä selvää faasien erottumista.

Esimerkki 17

Hydrofiilisten aerogeeliperäpuikkojen valmistus, joissa on sisälle suljettua hydrofiilistä faasia

Resepti:	hydrofiilinen aerogeeli	1 osa
	fluoreseiini-Na-liuos 1,5-%	2 osaa

Hiertämisen jälkeen saadaan vapaasti juoksevaa jauhetta, joka on osuuteen 33 % (≙ 22 % hydrofiilistä faasia) asti jalostettavissa ongelmitta ja homogeenisesti sulatettuihin peräpuikkopohjiin (Witepsol H 12 tai W 45). Peräpuikoista ei tule lainkaan hydrofiilistä faasia esille. Witepsol H 12 -peräpuikot, joissa on 5 % natriumfluoreseiiniliuosta (1,5-%), ovat sitä vastoin epähomogeenisia. Hydrofiilinen faasi tulee esille peräpuikosta.

Patenttivaatimukset

1. Pintamodifioitujen epäorgaanisten aerogeelien käyttö farmaseuttisten vaikuttavien aineiden ja/tai valmisteiden apuaineena ja/tai kantajamateriaalina.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että pintamodifioiduissa aerogeeleissä on hydrofobisia pintaryhmiä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen aerogeelien käyttö kiinteiden, puolikiinteiden ja/tai nestemäisten oraalisten valmisteiden farmaseuttisena apuaineena.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen aerogeelien käyttö paikallisesti käytettävien valmisteiden farmaseuttisena apuaineena.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen aerogeelien käyttö dermaaliseen, vaginaaliseen, rektaaliseen ja suun limakalvolle tapahtuvaan antoon tarkoitettuihin valmisteisiin.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen aerogeelien käyttö farmaseuttisena kantajamateriaalina lääkkeiden vapautumisen mopeuttamiseen, kontrollointiin ja/tai hidastukseen.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen aerogeelien käyttö mahanestettä vaahdottaviin lääkemuotoihin.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen aerogeelien käyttö nestemäisten lääkkeiden valmistukseen.

9. Ainakin yhden edeltävistä patenttivaatimuksista mukainen aerogeelien käyttö, t u n n e t t u siitä, että käytetään aerogeelipartikkeleita, joiden huokoisuudet ovat yli 60 % ja tiheydet alle 0,6 g/cm^3.