



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66623**

- C (45) Patentti myönnetty 12 11 1984
Patent meddelat
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 08 B 11/00 // A 61 K 9/22
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(21) Patentihakemus — Patentansöknings 803848
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.12.80
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 10.12.80
(41) Tulnut julkiseksi — Blivit offentlig 20.06.81
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisu pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.07.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 19.12.79
19.12.79 Irlanti-Irland(IE) 2480/79,
2481/79 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Euro-Celtique S.A., 122 Boulevard de la Petrusse, Luxembourg,
Luxemburg(LU)
(72) Stewart Thomas Leslie, Aberdeen, Scotland, Iso-Britannia-
Storbritannien(GB)
(74) Leitzinger Oy
(54) Molekyylikoordinaatiokompleksi ja menetelmä sen valmistamiseksi -
Molekylkoordinationskomplex och förfarande för dess framställning

(57) Tiivistelmä

Selluloosapolymerin ja polaarittoman kiinteän alifaattisen alkoholin, joka sisältää 8 - 18 hiiliatomia ja joka valinnaisesti on substituoitu 8 - 18 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella alkoholilla, välille muodostetaan molekyylikoordinaatiokomplekseja solvatoimalla polymeeri haihtuvalla polaarisella liuottimella ja saattamalla solvatoitu selluloosapolymeeri reagoimaan suoraan alifaattisen alkoholin, jota parhaiten käytetään sulatteena, kanssa. Saatu seos voidaan kuivata. Koska seoksella on yhtenäinen huokoisuus, jota voidaan muuttaa, sitä voidaan käyttää matriisina formulaatioissa, joista lääkeaineen vapautuminen on kontrolloitua.

(57) Sammandrag

Mellan cellulosapolymer och en opolär fast alifatisk alkohol med 8-18 kolatomer och valbart substituerad med en alifatisk alkohol med 8-18 kolatomer, bildas molekyylkoordinationskomplex genom att solvatera polymeren medels avdunstande polär lösningsmedel och genom att bringa den solvaterade cellulosapolymeren att reagera direkt med den alifatiska alkoholen, som bäst bruks som smälta. Den erhållna blandningen kan torkas. Emedan blandningen uppvisar enhetlig porositet, som kan ändras, kan den användas som en matris i formulationer, varifrån läkemedlet kontrollerat befrias.

Molekyylikoordinaatiokompleksi ja menetelmä sen valmistamiseksi - Molekylkoordinationskomplex och förfarande för dess framställning

Tämän keksinnön kohteena ovat molekyylikoordinaatiokompleksit, jotka myös ovat kahden yhteensidotun komponentin muodostamia matriiseja. Nämä kompleksit tai matriisit ovat huokoisia puoliläpäiseviä seoksia, joilla on erityistä käyttöä kontrolloiduissa erotusformulaatioissa, joilla voidaan ohjata aktiivisen ainesosan, esimerkiksi farmaseuttisen aineen vapautumista. Kompleksin tai matriisin toinen komponentti on selluloosapolymeeri ja toinen komponentti on kiinteä alifaattinen alkoholi.

Kuten tunnettua selluloosapolymeeri on polysakkaridiketju, jossa glukosidiyksiköt ovat kytketyt toisiinsa happiatomin kautta. Selluloosapolymeereissä on sekä kiteisiä että amorfisia alueita. Kiteiset alueet ovat oleellisesti reagoimattomia ja ne muodostuvat vetysidosten ristikkäissidostamista selluloosapolymeerisäikeistä. Amorfiset alueet eivät ole ristikkäissidottuja vaan sisältävät aktiivisia hydrofiilisiä keskuksia, jotka kykenevät reagoimaan edelleen vetysidosten kautta. Nämä amorfiset keskuksat liittyvät yleensä polymeerin solvataatio-reaktioihin niin, että muodostuu uusi vetysidoksellinen yhdiste. Jäykkä riskittäissitoutuminen vetysidosten avulla ylläpitää amorfisten ja kiteisten alueiden välin. Kiteiset alueet ja sidoksettomat avoimet amorfiset alueet muodostavat usein joustavia välitiloja tai huokosia selluloosapolymeerisäikeiden muodostamaan matriisiin. Kiteisten alueiden lukumäärä ja lineaariset välit, amorfisten alueiden lukumäärä ja välit sekä selluloosapolymeerisäikeiden desegrekaatiotasoa määrää tällaisten tilojen tai huokosten koon, muodon ja lukumäärän. Nämä ominaisuudet määräävät kyseisen selluloosapolymeerin ominaisuudet ja heijastuvat solvatoidun selluloosapolymeerin turpoamisasteessa, kun näitä aineita käytetään joissakin tietyissä formulaatioissa.

Yleisesti tunnettua on, että selluloosapolymeerit turpoavat, jolloin viskositeetti kasvaa ja kolloidaalisiin dispersioihin muodostuu dikstrooppinen rakenne johtuen solvatoitumisreaktiosta käytetyn liuotinsysteemin kanssa. Nämä polymeerien liuokselle antamat fysikaaliset ominaisuudet ovat kuitenkin dynaamisia muuttuvia ominaisuuksia, joiden voimakkuus kasvaa tai pienenee riippuen siitä, paljonko ja miten systeemissä käytetty liuotin solvatoi selluloosapolymeeriä. Kuivassa solvatoitumattomassa tilassa selluloosapolymeerisäie on supistunut ja on tilavuudeltaan mahdollisimman pieni. Täysin solvatoitodussa tilassa se on tilavuudeltaan suurimmillaan. Myös kiteisten alueiden ja amorfisten alueiden välinen tila, joka sisältää selluloosakuidun reaktiivisia hydrofiilisiä keskuksia, muuttuu selluloosasäikeen solvatoitumisesta riippuen ja on supistetussa tilassa, kun polymeeri on kuivassa tilassa, mutta laajenee solvatoitodussa tilassa. Vastaavien kiteisten ja amorfisten alueiden välinen etäisyys ja reaktiivisten hydrofiilisten keskusten välimatkat heijastuvat polymeerin kyseiselle kolloidaaliselle systeemille antamissa ominaisuuksissa, kuten viskositeetissa, dikstrooppisuudessa ja muodostuneen rakennematriisin lujuudessa. Kutistetulla, solvatoimattomalla selluloosapolymeeriketjulla on siten täysin erilaisia ominaisuuksia kuin solvatoitodulla säikeellä. Tämä voidaan helposti havaita, kun kuivan, vapaasti virtaavan, solvatoimattoman selluloosapolymeerin ominaisuuksia verrataan kuivan ja kiinteän solvatoitodun selluloosapolymeerin ominaisuuksiin.

Kun polaarinen liuotin saatetaan kosketukseen selluloosapolymeerin kanssa, se läpäisee polymeerisäikeen ja saa sen turpoamaan solvatoitumisreaktion kautta, joka liittyy amorfisen alueen hydrofiilisiin keskuksiin. Polymeerisäikeiden ryhmän solvatoituminen nostaa ensin viskositeettia johtuen laajentuneen polymeeriketjun, joka nyt täyttää liuoksessa suuremman tilavuuden, tilavuusreaktiosta. Solvatoitumisen jatkuessa polymeeriliuoksen

tehollinen tilavuus/viskositeetti kasvaa. Kuitenkin, kun solvatoituneet polymeeriketjut joutuvat yhä enemmän erilleen, jolloin kaikkien aktiivisten keskusten välinen etäisyys kasvaa säierakenteen lujuutta suuremmaksi, säieryhmä alkaa hajota. Kun tätä desegregaatiota tapahtuu, alkaa havaittu viskositeetin kasvu tasaantua ja jopa kääntyä päinvastaiseksi. Jos solvatoitumisreaktio jatkuu yli täydellisen liuoksen solvatoitumistilan ja polymeerisäie desegregoituu täydellisesti, liuotin peittää erikseen kunkin polymeeriketjun. Tämä salpaa ketjun reaktiiviset keskukset ja tuhoaa kyseisen polymeerin huokosmatriisirakenteen, jolloin polymeeri ei voi vaikuttaa liuottimen ominaisuuksiin. Siten esimerkiksi desegregoituneen polymeerin viskositeetin havaitaan kolloidaalisessa dispersiossa pikemminkin laskevan kuin kasvavan edelleen, koska solvatoitumisreaktio jatkuu yli täydellisen liuoksen solvatoitumisen.

Vanhennettaessa tai kun liuotinta ei ole riittävästi, kuten esimerkiksi kuivattamisen aikana, tapahtuu palautumista esisolvatoituun polymeeritilaan, mikä muuttaa systeemin kokonaisominaisuuksia liuoksessa. Tämä polymeeri-liuotinsysteemin ominaisuuksien muutos on verrannollinen saavutettuun modifikaation laajuuteen ja tapahtuneen desegregaation määrään. Kun selluloosapolymeerin solvatoimiseen käytetään polaarisia liuottimia, kuten vettä, glyseriiniä, sorbitolia ja muita saman tapaisia liuottimia, polymeerin ja liuottimen suhteet usein muuttuvat kuivattaessa tai vanhennettaessa johtuen polymeerin muuttuvasta ja arvaamattomasta ketjunpituudesta ja reaktiivisten keskusten muuttuneista välimatkoista.

Selluloosapolymeerikuidun kontrolloimaton laajeneminen ja supistuminen on vaikea ongelma niissä polymeerisysteemeissä, joissa huokoisuudesta johtuvan läpäisevyyden halutaan olevan määrätynlaisen. Tämä ongelma on erityisen vakava, kun huokoskoko määräytyy solvatoitumisesta haihtuvan polaarisen liuottimen kanssa, kuten veden kanssa, joka

kuivatettaessa muuttaa säikeen kutistumisesta johtuen amorfisten ja kiteisten keskusten väliset välimatkat. Kun liuottimena käytetään glyseriiniä, sorbitolia, polyetyleeniglykolia tai muuta samanlaista glykolia tai moniarvoista alkoholia, niiden hygroskooppiset ominaisuudet muuttavat seisotettaessa polymeerisäikeen pituutta, kun systeemiin absorboituu vettä. Hydrofiilisten reaktiokeskusten välimatkojen muutokset polymeeriketjussa tulevat erityiseksi ongelmaksi, kun valmistettuja selluloosaseoksia on tarkoitus käyttää kiinteässä tilassa, esimerkiksi kun solvatoituvaa selluloosaa käytetään molekyyliseulana, joka annostelee tai välittää kemikaalia varastosta tietyt määrät pitkäkhön ajanjakson aikana.

Ideaalista olisi, että systeemissä käytetty liuotin saisi selluloosapolymeerikuidun turpoamaan määrättyyn haluttuun pituuteen ja sen jälkeen saisi saavutetun paisumisen säilymään ennallaan niin, että muodostetut välimatkat säilyisivät riippumatta liuottimen ja polymeerin suhteen muuttumisesta tai edes solvatoivan aineen poistamisesta. Tällä tavoin solvatoitu selluloosapolymeerimatriisi voitaisiin valmistaa huokoisuudeltaan ja läpäisevyydeltään halutunlaiseksi niin, että halutut aineet voisivat diffundoitua varastosta ja tuotetta voitaisiin käyttää kuivassa, puolikiinteässä tai diksotrooppisessa tilassa.

Vaikkakin polymeeriketjun pituus voidaan määrätä eräillä synteettisillä orgaanisilla polymeereillä, polysakkarideille ja useimmille luonnonpolymeereille ei tunneta keinoa, jolla tällainen kovettaminen voitaisiin tehdä. Vaikkakin lämpö kovettaa lämpöherkän synteettisen polymeerin ja denaturoi proteiinin, lämpö tuhoaa polysakkaridin rakenteen. Vaikkakin tietyn tyyppisillä orgaanisilla polymeereillä voidaan kovetusaineena käyttää ultraviolettivaloa, se ei vaikuta polysakkarideihin ja voi indusoida fotosynteesittisiä kemiallisia muutoksia. Vaikkakin alalla tunnetaan spesifisiä kovetusaineita, jotka pystyvät kovettamaan

paisutetun orgaanisen polymeeriketjun, niillä ei ole tätä tehoa polysakkaridipolymeeriketjulla, erityisesti sellaisilla polymeereillä kuin selluloosa ja sen johdokset.

Tarkasteltaessa biohajoavan molekyyliseulan, jossa käytetään selluloosapolymeeriä, etuja, on helppo ymmärtää, kuinka tärkeää on löytää keino, jolla voidaan määrätä selluloosapolymeerin kiteisten ja amorfisten alueiden välinen etäisyys niin, että huokostilat vakioituvat ja että myös vaikutetaan polymeeriketjun hydrofiilisten keskusten saatavuuteen. Siten voidaan välttää liiallisesta käytöstä johtuvat hävikit ja ympäristön saastuminen valmistamalla selluloosapolymeeriseos, jolla on tietty huokosväli, joka antaa seokselle puoliläpäisevyyden. Tällä tavoin kemikaalit voivat seuloutua tai diffundoitua polymeeriseoksen läpi määrättyllä nopeudella yksikköaikaa kohti, jolloin oleellisten lannoiteaineiden tai pestisidien vapautuminen voidaan säätää niiden tarvetta vastaavaksi.

Englantilaisessa patenti 1,405,088 on esitetty matriisi, joka muodostuu korkeamman alifaattisen alkoholin, joka selitysosassa on määritelty 8 - 18 hiiliatomia sisältäväksi alifaattiseksi alkoholiksi, joka voi olla substituoitu toisella alifaattisella ryhmällä, jossa on myös 8 - 18 hiiliatomia, ja vesiliukoisen hydroksialkyyliselluloosan seoksesta, joka hydroksialkyyliselluloosa on hydratoitu siinä määrin kuin saadaan aikaan lisäämällä vettä 2 - 3 kertaa hydroksialkyyliselluloosan kuivapaino.

Tässä julkaisussa kuvattu matriisin valmistusmenetelmä on monivaiheinen menetelmä, jossa hydratoitu selluloosa ja korkeampi alifaattinen alkoholi valmistetaan kumpikin granulaattina ja granulaatit sen jälkeen sekoitetaan yhteen.

Tämän menetelmän haittoja on se, että se tapahtuu useassa vaiheessa ja että granulaatin muodostamistarve rajoittaa

selluloosan solvatoitumisastetta.

Keksinnön mukaisesti olemme nyttemmin havainneet, että jos selluloosapolymeeri, joka on solvatoitu primäärisellä solvatointiaineella, joka voi olla vesi tai myös muu liuotin tai näiden liuotinten seos veden kanssa, saatetaan suoraan reagoimaan korkeamman alifaattisen alkoholin kanssa, erityisesti lisäämällä se sulaan alkoholiin, nämä kaksi komponenttia yllättäen reagoivat muodostaen koordinaatiokompleksin, jota voidaan käyttää matriisinä. Tämä matriisi tai kompleksi on erilainen kuin hydratoidun selluloosan ja alifaattisen alkoholin yksinkertaiset seokset, mikä on selvästi osoitettu suoritetuilla ja jäljempänä kuvatuilla kokeilla, joissa on mitattu sähköjohtavuudet.

Kun samaan liuottimeen lisätään kahta tai useampaa ainetta, seoksen ominaissähköjohtokyky voidaan yleensä ilmaista liuoksen sisältämien liuenneiden hiukkasten lukumäärän aritmeettisena summana. Kuitenkin, jos liuoksessa olevien hiukkasten määrä muuttuu liuottimen ja liuenneiden hiukkasten välisen vuorovaikutuksen vuoksi tai kun itse hiukkasten välillä tapahtuu reaktio, joka joko lisää tai pienentää liuoksessa olevien hiukkasten määrää, niin tämä vuorovaikutus heijastuu liuoksen ominaissähköjohtokyvyn muutoksena erillisiin arvoihin verrattaessa.

Jos liuoksessa olevan aineen ominaissähköjohtokyky on suurempi kuin yksittäisille komponenteille määritettyjen eri sähköjohtavuusarvojen additiivinen (aritmeettinen) summa, tämä osoittaa, että on tapahtunut solvatoitumisreaktio, joka aktivoi liuoksen sisältämien hiukkasten useita elektrisiteettikeskuksia, jolloin liuoksen sähköjohtavuus kasvaa. Tällaista kasvanutta sähköjohtokykyä esiintyy yleensä, kun solvatoitumistapahtuma lisää ionisoimalla liuoksessa olevien hiukkasten määrää. Ominaissähköjohtokyvyn kasvu osoittaa, että on muodostunut

vetysidoksellista molekyylikoordinaatioyhdistettä, joka solvatoitumisen kautta lisää uuden koordinaatiokompleksin ionisaatiokeskuksia.

Toisaalta jos kahdelle tai useammalle liuoksessa olevalle aineelle määritetty ominaissähkönjohtokyky on pienempi kuin yksittäisten sähkönjohtokykyjen aritmeettinen summa, niin tämä on osoitus pienentyneestä ionisaatiopotentiaalista. Tällaista potentiaalin pienentymistä tapahtuu, kun muodostuu kelaattikoordinaatioyhdisteitä, joissa on sisäisiä, elektroneja jakavia vetysidoksia. Tällaisilla kelaateilla on muodostetulla yhdisteellä pienempi ionisaatiotaso, koska vetyjä sitovat ionisaatiokeskukset ovat nyt salvattuja.

Kun liuoksessa olevan yhdisteen ominaissähkönjohtokyky pysyy oleellisesti liuoksessa oleville erillisille komponenteille määritettyjen yksittäisten arvojen additiivisena summana, niin tämä osoittaa, että mitään vuorovaikutusta ei ole tapahtunut ja että solvatoitumistapahtuma ei ole muuttanut liuoksen sisältämien osien sisäistä sitoutumista. Tällaiset molekyylit eivät ionisoidu osiksi ja ne käyttäytyvät yleisesti kuten kompleksoimattomat, yksinkertaiset seokset.

Määrittämällä liuoksen sisältämien aineiden ominaissähkönjohtokyky voidaan siten helposti osoittaa uuden molekyylikoordinaatioyhdisteen muodostuminen ja rakenne sekä sen sähköisen sitoutumisen laatu, so. onko se sisäisiä vetysidoksia sisältävä kelaattikoordinaatiokompleksi tai vetysidoksellinen solvataatiokompleksi.

Tutkimiemme aineiden ominaissähkönjohtokyky mitattiin modifioidulla Wheatstone'n sillalla. Sähkövirran virtausvastus (ohms) määritettiin tietylle testiliuoksen tilavuudelle ja testattavan liuoksen ominaisjohtokyky laskettiin liuoksen ominaisvatuksen käänteisarvona.

Se on ilmoitettu yksikköinä "mhos" (ohmien käänteisarvo).

Liuoksen sisältämien molekyylien johtokyky ilmoitettiin siten ominaisjohtokykenä liuokselle, joka sisälsi liuennutta ainetta tietyn moolijakeen, mitatun ohmi-luvun käänteisarvona (mhos). Liuoksen johtokyky mitattiin rinnakkaisten, toisistaan 1 cm:n päässä sijaitsevien elektrodien välisenä virtana. Ominaisjohtokyky (L) lasketaan vastuksista (R) ja kennovakioista (K) ja ilmoitetaan "mhos/cm" yksikköinä.

Koska vedellä on suuri dielektriteettivakio 78,5, sitä käytettiin polaarisenä liuottimena (primäärisenä solvatointiaineena), kun määritettiin eri testattujen seosten ominaissähkönjohtokyvyt.

Tutkitut aineet on kuvattu myöhemmässä esimerkissä 1.

Hydroksialkyyiselluloosan (so. hydroksimetyyliselluloosa, hydroksietyyli-selluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa) määritettyä ominaissähkönjohtokykyä käytettiin perusarvona. Veden solvatoivaa vaikutusta valitun hydroksialkyyli-selluloosadisersion ominaissähkönjohtokykyyn seurattiin ja sitä verrattiin geelilytymiseen, joka näkyy kasvavina penetrometriarvoina välillä 100 - 800 yksikköä. Vesipitoisen hydroksialkyyli-selluloosaluoksen lisääntyvä geelilytyminen oli selluloosakuidun paisumisen funktio.

Hydroksimetyyliselluloosaa (10 g) dispergoitiin yhtä suureen paino-osaan vettä, kuten on kuvattu esimerkin 1 vaiheessa 1. Tässä tapauksessa käytettiin uutta kahdesti tislattua vettä. Selluloosadisersion ominaissähkönjohtokyky määritettiin välittömästi sen jälkeen, kun selluloosa oli lisätty liuottimeen, ja sopivina hetkinä tämän jälkeen. Nämä hetket määritettiin dispersion geelikonsistenssin muutoksen avulla. Konsistenssi mitattiin penetrometrillä alueella 100 - 800 penetrometriyksikköä.

Myös hydroksietyyliiselluloosan ja hydroksipropyiselluloosan ominaissähkönjohtokyvyt mitattiin käyttämällä samaa menetelmää ja samoja paino-osia kuin edellä on kuvattu.

Ominaissähkönjohtokyvyn mittauksessa käytettiin vastaavan hydratoidun hydroksialkyyliselluloosageelin konsentraationa $2,5 \times 10^{-3}$ moolia.

TaulukkoHydroksialkyyli-selluloosageelien ominaissähkönjohtokyvyt*

<u>Yhdiste</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelipenetrometriyksiköjä/10 sekunnin välein</u>	
		<u>100</u>	<u>200</u>
		<u>(MHOS)</u>	<u>(MHOS)</u>
Hydroksimetyyli-selluloosa	0	$1,6 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$
Hydroksietyyli-selluloosa	0	$1,6 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$
Hydroksipropyli-selluloosa	0	$1,8 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$
Vesi	0	-----	-----

Taulukko 1. jatk.

<u>Yhdiste</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelipenetrometriyksiköjä/10 sekunnin välein</u>		
		<u>300</u>	<u>500</u>	<u>800</u>
		<u>(MHOS)</u>	<u>(MHOS)</u>	<u>(MHOS)</u>
Hydroksimetyyli-selluloosa	0	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$
Hydroksietyyli-selluloosa	0	$3,2 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$
Hydroksipropyli-selluloosa	0	$3,0 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$3,8 \times 10^{-4}$
Vesi	0	-----	-----	-----

* Arvot on ilmoitettu MHOS-yksiköinä, vastuksen (UHMS) käännteisarvona.

Hydroksimetyyli-selluloosan vesiliuoksen ominaissähkönjohtokyky (taulukko 1) merkitsee vetysidoksellista solvataatioreaktiota. Ominaissähkönjohtokyky kasvaa, kun selluloosapolymeerisäie paisuu ja paljastaa enemmän reaktiivisia hydrofiilisiä ionisaatiokeskuksia, joilla on vuorovaikutus vesipitoisen liuottimen kanssa.

Tämän jälkeen toistettiin edellinen koe käyttämällä primäärisen solvatointiaineen eri suhteita selluloosayhdisteeseen nähden, jotta voitaisiin arvioida, mikä vaikutus on suuremmalla liuotinmäärällä selluloosakomponentin solvatoivaan vaikutukseen. Ominais sähköjohtokyky, joka oli määritetty taulukossa 1 kuvatuille geelikonsistensseille, oli oleellisesti sama välillä, jossa vettä oli 1 - 6 paino-osaa selluloosayhdisteen paino-osaa kohti (taulukko II). Vastaavan geelikonsistenssin aikaansaamiseen tarvittava aika kuitenkin kasvoi suoraan liuottimen määrän mukana.

Taulukko II

Liuottimen ja selluloosakomponentin (hydroksimetyyliselluloosa) eri suhteiden vaikutus solvatoitumisreaktioon

<u>Liuotin</u>	<u>Liuottimen suhde selluloosaan (w/w)</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelin konsistenssipenetrometriyksikköjä</u>
			<u>100</u> (a)
Vesi	2 : 1	0	$2,2 \times 10^{-4}$
Vesi	3 : 1	0	$2,3 \times 10^{-4}$
Vesi	4 : 1	0	$2,3 \times 10^{-4}$
Vesi	6 : 1	0	$2,7 \times 10^{-4}$

Taulukko II, jatk.

<u>Liuotin</u>	<u>Liuottimen suhde selluloosaan (w/w)</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelin konsistenssipenetrometriyksikköjä</u>
			<u>300</u> (a)
Vesi	2 : 1	0	$2,7 \times 10^{-4}$
Vesi	3 : 1	0	$2,8 \times 10^{-4}$
Vesi	4 : 1	0	$2,8 \times 10^{-4}$
Vesi	6 : 1	0	$2,9 \times 10^{-4}$

Taulukko II, jatk.

<u>Liuotin</u>	<u>Liuottimen suhde selluloosaan (w/w)</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelin konsistenssipenetrometriyksikköjä</u>
			<u>500</u> (a)
Vesi	2 : 1	0	$3,9 \times 10^{-4}$
Vesi	3 : 1	0	$3,8 \times 10^{-4}$
Vesi	4 : 1	0	$3,6 \times 10^{-4}$
Vesi	6 : 1	0	$3,7 \times 10^{-4}$

(a) Arvot on ilmoitettu MHOS-yksiköinä, vastuksen (OHMS) käänteisarvona

Sen jälkeen toistettiin ensimmäinen koe, mutta puhtaan veden asemesta käytettiin hydratoivana liuottimena vesipitoisia etanoliliuoksia (etanolin 1, 10 ja 25 painoprosenttinen liuos vedessä). Ominaisähkönjohtokyky pysyi suuruudeltaan yleisesti samana (kts. taulukko III), mutta annetun geelin konsistenssin aikaansaamiseen käytetty aika muuttui siten, että määrätyn geelin konsistenssin saavuttamiseen tarvittu aika oli nopeampi alhaisemmissa etanolin konsentraatioissa, mutta hidastui korkeammissa etanolikonsentraatioissa.

Taulukko III

Vesipitoisen alkoholin vaikutus hydroksialkyyeliselluloosan (hydroksimetyyliselluloosa) solvatoitumisreaktioon^(a)

<u>Liuotin</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelin konsistenssi - Penetrometrin yksiköjä</u>	
		<u>100</u>	<u>300</u>
		(MHOS)	(MHOS)
Etanoli (1%) Vesi (99%)	0	$2,6 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-4}$
Etanoli (10%) Vesi (90%)	0	$2,6 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$
Etanoli (25%) Vesi (75%)	0	$2,7 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$

Taulukko III, jatk.

<u>Liuotin</u>	<u>Alussa</u>	<u>Geelin konsistenssi - Penetrometrin yksiköjä</u>
		<u>500</u>
		(MHOS)
Etanoli (1%) Vesi (99%)	0	$3,9 \times 10^{-4}$
Etanoli (10%) Vesi (90%)	0	$3,8 \times 10^{-4}$
Etanoli (10%) Vesi (75%)	0	$3,7 \times 10^{-4}$

(a) Liuottimen suhde selluloosakomponenttiin oli yhtä monta paino-osaa liuotinta ja selluloosaa.

Hydratoidulle hydroksialkyyeliselluloosapolymeerille havaittu suurempi ominaissähkönjohtokyky näyttää olevan funktio vetysidoksellisesta solvatoitumisesta, koska hydratoidulle selluloosapolymeerille havaittu sähkönjohtokyky on suurempi kuin pelkstään liuottimelle.

Tämän jälkeen määritettiin ominaissähkönjohtokyky joukolle korkeampia alifaattisia alkoholeja (C_{12} - C_{18}). Tutkitut

Alifaattiset alkoholit olivat: lauryylialkoholi ($C_{12}H_{25}OH$), myristyylialkoholi ($C_{14}H_{29}OH$), setyylialkoholi ($C_{16}H_{33}OH$) ja sterayylialkoholi ($C_{18}H_{37}OH$). Kaikissa tapauksissa oli ominaissähkönjohtokyky nolla.

Korkeamman alifaattisen alkoholin ($C_{12} - C_{18}$) vaikutusta hydroksialkyyliselluloosakomponentin solvatoitumisreaktioon tutkittiin vertaamalla yksittäiselle selluloosayhdisteelle saatua ominaissähkönjohtokykyä sähkönjohtokykyyn, joka oli saatu yhdistetyllä hydroksialkyyliselluloosalla ja korkeammalla alifaattisella alkoholilla. Hydroksialkyyliselluloosan suhde tutkittuun korkeampaan rasva-alkoholiin oli 1:2; 1:3 ja 1:4 paino-osaa.

Kyseeseen tuleva hydroksialkyyliselluloosa hydratoitiin esimerkin 1 vaiheessa 1 kuvatulla tavalla ja ominaissähkönjohtokyky määritettiin välittömästi lisäämisen jälkeen ja huoneen lämpötilassa. Kyseinen rasva-alkoholi sulatettiin ja mitattiin ominaissähkönjohtokyky. Esimerkin 1 vaiheen 2 mukaisesti lisättiin hydratoitu selluloosa sulatettuun alkoholiin ja yhdistelmän ominaissähkönjohtokyky määritettiin välittömästi hydratoidun selluloosan lisäämisen jälkeen. Kun massan lämpötila oli huoneen lämpötila, mitattiin uudelleen ominaissähkönjohtokyky. (Kts. taulukko IV).

Taulukko IV

Sulatetun rasva-alkoholin vaikutus solvatoidun hydroksialkyy-
liselluloosan (hydroksimetyyliselluloosa) ominaissähkönjohto-
kykyyn

<u>Rasva-alkoholi</u>	<u>Alkoholin suhde selluloosa-</u> <u>sakomponenttiin (b)</u>
Lauryylialkoholi	2:1
Lauryylialkoholi	3:1
Lauryylialkoholi	4:1
Myristyylialkoholi	2:1
Myristyylialkoholi	3:1
Myristyylialkoholi	4:1
Setyylialkoholi	2:1
Setyylialkoholi	3:1
Setyylialkoholi	4:1
Stearyylialkoholi	2:1
Stearyylialkoholi	3:1
Stearyylialkoholi	4:1

Taulukko IV, jatk.

Alifaattisen alkoholin ja sellu- loosan yhdistelmä ^(a) <u>Ominaissähkönjohtikyky (MHOS)</u>		
<u>Rasva-alkoholi</u>	<u>Sulatettu tila</u>	<u>Huoneen lämpötila</u>
Lauryylialkoholi	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-4}$
Lauryylialkoholi	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$
Lauryylialkoholi	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$
Myristyylialkoholi	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-4}$
Myristyylialkoholi	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$
Myristyylialkoholi	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$
Setyylialkoholi	$2,3 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$
Setyylialkoholi	$2,3 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$
Setyylialkoholi	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$
Stearyylialkoholi	$2,4 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-4}$
Stearyylialkoholi	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-4}$
Stearyylialkoholi	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-4}$

(a) Kuvattu tuote on seos, joka on saatu esimerkin 1 vaiheen 2 tuloksena. Hydroksimetyyyliselluloosa oli hydratoitu vedellä (vaihe 1) ja sitä käytettiin geelipenetrometrin arvolla 200 yksikköä. Vertailun vuoksi mainittakoon, että hydratoidun hydroksimetyyyliselluloosan, jonka geelin konsistenssi on 200 penetrometriyksikköä, ominaissähkönjohtokyky on $2,8 \times 10^{-4}$ mhos.

Selvästi on havaittavissa, että hydroksialkyyyliselluloosan ja sulatetun rasva-alkoholin välinen yhdistelmä päättää solvatoitumisreaktion, mistä on osoituksena ominaissähkönjohtokyvyn nopea lasku. Saatu uusi sähkönjohtokyky ei lisäksi oleellisesti muutu, kun seos jähmettyy huoneen lämpötilassa.

Tärkeää on huomata, että yhdistetyn hydroksialkyyyliselluloosan ja rasva-alkoholin ominaissähkönjohtokyky on pienempi kuin solvatoidun hydroksialkyyyliselluloosakomponentin aritmeettinen summa, mutta suurempi kuin vastaavien aineiden erillisten sähkönjohtokykyjen summa. Siten on havaittu, että rasva-alkoholilla ja hydroksialkyyyliselluloosalla ei kummallakaan ole erikseen käytännöllisesti katsoen lainkaan ominaissähkönjohtokykyä, kun taas yhdistämällä ne saadaan ominaissähkönjohtokyvyksi $2,1 \times 10^{-4}$. Tämä arvo on suurempi kuin yksittäisten arvojen aritmeettinen summa ja osoittaa vetysidoksellisen koordinaatiokompleksin muodostuneen. Uudella molekyylikompleksilla on fysikaalisia ominaisuuksia, joita vastaavilla erillisillä aineilla ei ole havaittu olevan yhdistämättömässä tilassa. Tämä sähkönjohtokyvyn kasvu vastaa ilmiötä, joka on havaittu sen jälkeen, kun hydroksimetyyyliselluloosa on solvatoitunut voimakkaasti polaarisen vesiliuottimen kanssa.

Koska selluloosakomponentti oli kuitenkin jo solvatoitunut (veden kanssa vaiheessa 1) muodostaen vetysidoksellisen koordinaatioyhdisteen, niin rasva-alkoholi ilmeisestikin korvasi vetysidoksellisen vesiliuoksen. Uuden muodostuneen

sidoksen laatua on siten verrattava solvatoituun hydratoituun selluloosaan ja rasva-alkoholiin (kts. taulukko V). Kun solvatoidun hydroksialkyyliselluloosan ominais-sähkönjohtokykyjä verrattiin arvoon, joka oli saatu rasva-alkoholin kanssa yhdistämisen jälkeen, havaittiin yhdistelmän ominaissähkönjohtokyvyn pienentyneen. Tämä on osoitus uuden sisäisen vetysidoksellinen molekyylikoordinaatiokompleksin muodostumisesta. Vaikkakin korkea rasva-alkoholi osittain syrjäyttää solvatoituja vetysidoksellisia vesiyksiköitä ja muodostaa sekundäärisen solvatoidun vetysidoksellisen kompleksin, tämä uusi kompleksi näyttää olevan rakenteeltaan sisäinen molekyylikelaattirakenne, jonka ovat muodostaneet salpaavat ionisaatiokeskukset. Tämä uusi sisäinen kelaattirakenne pysyy kiinteässä tilassa, mistä on osoituksena käytännöllisesti katsoen muuttumaton, huoneen lämpötilassa määritetty ominaissähkönjohtokyky.

Toisessa kokeessa sekoitettiin 1 paino-osa hydratoitua hydroksimetyyliselluloosaa (hiukkaskoko n:o 16 standardi mesh) ja 2 paino-osaa stearyylialkoholilla (hiukkaskoko n:o 16 standardi mesh). Tämä yksinkertainen seos lisättiin sen jälkeen 20 ml:aan tislattua vettä ja ominaissähkönjohtokyky määritettiin välittömästi lisäyksen jälkeen.

Yhtä suuri painomäärä granulaattikompleksia, joka oli saatu esimerkin 1 vaiheen 3 mukaisesti ja joka edellä kuvatulla tavalla oli osoitettu olevan sisäinen vetysidoksellinen molekyylikelaatti, lisättiin 20 ml:aan vettä ja määritettiin jälleen ominaissähkönjohtokyky (kts. taulukko V).

Taulukko V

Yksinkertaisen seoksen ja muodostetun kelaattikoordinaatio-
kompleksin ominaissähkönjohtokykyjen vertailu

<u>Seos</u> [*]	<u>Ominaissähkönjohtokyky</u> <u>(MHOS)</u>		
	<u>Alussa</u>	<u>10 min.</u>	<u>1 tunti</u>
<u>Granulaattien yksinkertainen seos</u>			
Hydroksimetyyliselluloosa (1 osa)			
+ stearyylialkoholi (2 osaa)	0	$2,6 \times 10^{-4}$	$3,8 \times 10^{-4}$
<u>Kelaattikoordinaatiokompleksi</u>			
Hydroksimetyyliselluloosa (1 osa).			
Stearyylialkoholi (2 osaa)	$2,2 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$

* Kustakin seoksesta dispergoitiin 1 g näyte 20 ml:aan vettä.

Nämä tulokset osoittavat selvästi, että selluloosapolymeerin ja korkean alifaattisen alkoholin välille on muodostunut uusi molekyylikoordinaatiokompleksi. Tästä kompleksista on yksi esimerkki kovetettu matriisi, joka on esimerkin 1 tuote.

Tämän uuden koordinaatiokompleksin uskotaan muodostuneen kahden peräkkäisen tapahtuman kautta. Ensiksi tapahtuu hydroksialkyyliselluloosan solvatoitumista, jolloin muodostuu vetysidoksellinen koordinaatiokompleksi, joka toimii toisen solvatoitumis-korvaustapahtuman prekursorina, jolloin muodostuu korkeamman alifaattisen alkoholin ja selluloosakomponentin välille sisäinen molekyylikelaattikoordinaatiokompleksi. Selluloosakomponentin solvatoituminen käynnistää näin selluloosan hydrofiilisten vetysidoksellisten keskusten toiminnan toisen tapahtuman siemen-substraattina. Korkea rasva-alkoholi syrjäyttää tämän jälkeen vetysidoksellisen polaarisien liuottimen selluloosakeskuksista niin, että muodostuu uusi rasva-alkoholi-

kompleksi. Korkeiden alifaattisten alkoholien pitkäketjuisen hiilivetyosan steeristen ominaisuuksien vuoksi selluloosa-komponentti muodostaa kuitenkin sisäisen kelaattisidotun rakenteen eikä lineaarista koordinaatiokompleksia, joka muodostuisi käytettäessä pienempiä polaarisia liuotinyksikköjä.

Keksintö tuo siten esiin uutena tuotteena selluloosapolymeerin ja kiinteän alifaattisen alkoholin, joka sisältää 8 - 18 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu alifaattisella ryhmällä, jossa 8 - 18 hiiliatomia, välisen molekyylikoordinaatiokompleksin.

Keksintö tuo myös esiin uutena tuotteena selluloosapolymeerin, joka on solvatoitu haihtuvalla polaarisella liuottimella, jolloin haihtuva polaarinen liuotin on ainakin osittain korvattu kiinteällä alifaattisella alkoholilla sellaisella tavalla, että muodostuu molekyylikoordinaatiokompleksi.

Keksintö tuo myös esiin keksinnön mukaisen kompleksin tai matriisin valmistusmenetelmän, jossa selluloosapolymeeri solvatoidaan primäärisellä solvatointiaineella ja solvatoitu selluloosapolymeeri sekoitetaan kiinteän alifaattisen alkoholin kanssa, jolloin primäärinen liuotin tulee syrytetyksi ja muodostuu molekyylikoordinaatiokompleksi tai -matriisi.

Koordinaatiokompleksin tai -matriisin valmistusmenetelmässä saatetaan solvatoitu selluloosa suoraan reagoimaan alifaattisen alkoholin kanssa ilman välillä tapahtuvaa granulointivaihetta.

Menetelmä on periaatteessa yksivaiheinen menetelmä, joka johtaa uusiin tuotteisiin, jotka ovat hyvin pysyviä ja jotka voidaan valmistaa niin, että niillä on monia erilaisia huokoisuuksia, kuten jäljempänä täydellisemmin tullaan

kuvaamaan.

Keksinnön mukaiset tuotteet ovat kuivia, vapaasti valuvia kovetettuja selluloosapolymeerejä, joilla on tietty koko, joka voidaan säilyttää hyvin kauan; yli 3 vuoden ajanjaksot eivät käytännössä ole epätavallisia.

Selluloosan hydrofiilisten reaktiivisten keskusten huokoisuuksia ja välitiloja muodostavien amorfisten ja kiteisten alueiden välit, jotka mahdollistavat lisäsolvatointireaktioita, pysyvät halutunlaisina tässä kuvatus valmistusmenetelmän aikana. Keksinnön mukaisesti voidaan nyt solvatoida selluloosapolymeeri määrättyyn tilaan niin, että saavutetaan haluttu huokoisuus, minkä jälkeen kovetetaan kiinteällä alifaattisella alkoholilla niin, että vanhentaminen ja/tai kuivattaminen eivät muuta paisutettuun selluloosapolymeeriin aikaansaattua läpäisevyyttä. Näin saadaan pysyvä molekyyliseula, jolla pitkänä ajanjaksona voidaan ohjata aineiden diffundoitumista.

Keksintöä toteutettaessa solvatoidaan alkyyliselluloosapolymeeri, jossa alkyyliryhmän ketjunpituus on 1 - 4 hiiliatomia; hydroksialkyyliselluloosapolymeeri, jossa hydroksialkyyliryhmän ketjunpituus on 1 - 4 hiiliatomia; selluloosaeetteri; karboksi-alkyyliselluloosayhdiste, jossa alkyyliryhmän ketjunpituus on 1 - 4 hiiliatomia, tai niiden seos, haihtuvan polaarisen liuottimen kanssa haluttuun paisumisasteeseen, ja solvatoitun selluloosapolymeerin paisuminen säilytetään saattamalla paisutettu polymeeri reagoimaan kiinteän polaarittoman alifaattisen alkoholin kanssa, jonka kaava on ROH, jossa R on alkyyliryhmä, jonka ketjunpituus on parhaiten 10 - 18 hiiliatomia, haihtuvan polaarisen liuottimen syrjäyttämiseksi vetysidoksellisesta keskuksesta, jolloin solvatoitu selluloosapolymeeri saadaan kovettumaan. Tämän kiinteän alkoholin aiheuttaman paisutetun turvonneen sellu-

loosapolymerin kovettuminen johtuu siitä, että uusi vetysidos muodostuu alifaattisen alkoholin vetyatomin ja polymerin hydrofiilisen keskuksen hapen välille uudessa sisäisessä vetysidoksellisessa molekyylikoordinaatio-kompleksissa, joka uuden rakenteensa vuoksi säilyttää paisutetun polymeripituutensa myös kiinteässä tilassa.

Valitun selluloosapolymeriketjun paisuminen haluttuun huokosetäisyyteen saavutetaan keksinnön mukaisesti käytännössä solvatoimalla selluloosapolymeri haihtuvan polaarisen liuottimen kanssa. Nimityksellä haihtuva polaarinen liuotin tarkoitetaan vettä tai kaavan ROH mukaista alifaattista alkoholia, jossa R on alkyyliryhmä, jonka ketjunpituus on 1 - 4 hiiliatomia, tai kaavan RCOR mukaista ketonia, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, erityisesti asetonia tai metyylietyyliketonia. Myös tällaisten haihtuvien liuottimien seoksia voidaan käyttää. Kun haihtuva polaarinen liuotin on alkoholin ja veden seos, alkoholin suhde veteen liuotinseoksessa on 1 - 50 tilavuusosaa alkoholia kutakin tilavuusosaa vettä kohti. Selluloosapolymerin solvatoimiseen käytetyn liuottimen suhde on 1 paino-osa selluloosapolymeria: 1 - 6 paino-osaa liuotinta. Valittu selluloosapolymeri lisätään haluttuun liuottimeen pieninä annoksina ja solvatoitumistapahtuman annetaan edetä 15 minuutista 1 tuntiin riippuen siitä, kuinka pitkälle polymeriä on solvatoitava, jotta saataisiin optimaalinen huokoisuus ja läpäisevyys useimpia käyttötarkoituksia varten.

Sillä, että polaarisenä haihtuvana liuottimena käytetään edellä määriteltä orgaanista liuotinta joko sellaisenaan tai veden kanssa, on veteen verrattuna etuja, koska lopullisen tuotteen kuivaamiseen tarvittavaa aikaa ja energiaa voidaan pienentää. Tällaisten liuottimien käyttö sellaisenaan tai seoksena veden kanssa voi jopa olla suositeltavaa.

Keksinnön mukaisia tuotteita valmistettaessa on tärkeää solvatoita selluloosapolymeri kunnolla haihtuvan polaarisen

liuottimen kanssa niin, että sillä on tietty konsistenssi ennenkuin se saatetaan reagoimaan alifaattisen alkoholin kanssa. Tämä konsistenssi määritetään parhaiten kartio- tai neula-penetrometrillä, jossa mitataan punnitun kartion tunkeutumismatka tietyinä aikavälinä, esimerkiksi 10 sekunnin aikana. Eräs tähän tarkoitukseen sopiva laite on Stanhope'n penetrometri, joka on alalla yleisesti tunnettu ja jota on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa Sherman, P: Industrial Rheology and Theological Structures, Wiley, New York, 1949; Van Wazer JR, et al: Viscosity and Flow Measurement, Interscience, New York, 1963 ja Martin AN, et al., toim. Bena HS, et.: Advances In Pharmaceutical Sciences, Vol.1, Academic, London ja New York, 1964. Siihen kuuluu kartio tai neula, joka on kiinnitetty kiinnitystankoon, joka vapautettaessa putoaa pystysuunnassa näytteeseen oman tunnetun painonsa vaikutuksesta. Kytkeytyn sekunttikellon avulla mitataan tunkeutumiseen kuluva aika. Massan konsistenssi ilmoitetaan havaittuina penetraatioyksikköinä. Solvatoidun hydroksime-tyyliselluloosan, kun polaarisen liuottimenä käytetään vettä, konsistenssin tulisi olla välillä 100 - 800 penetrometriyksikköä, parhaiten 100 - 500 yksikköä.

Kun selluloosapolymeeri on solvatoitu primäärisen polaarisen liuottimen kanssa, se lisätään valitun kiinteän alifaattisen alkoholin sulatteeseen. Tämän alkoholin kaava on R^1OH , jossa R^1 on alkyyliryhmä, jossa hiiliketjun pituus on 8 - 18 hiiliatomia (se voi olla substituoitu 8- - 18-hiiliatomisella alifaattisella ryhmällä), mutta parhaiten alkyyliryhmä, jossa hiiliketjun pituus on 10 - 18 hiiliatomia. Seosta sekoitetaan, kunnes seoksen lämpötila on palautunut huoneen lämpötilaan. Solvatoidun polymeerin kovettamiseen käytetty alifaattisen alkoholin määrä on suositellusti suurin piirtein yhtä monta paino-osaa kuin selluloosapolymeerisäikeen turvottamiseen käytettyä primääristä polaarista solvatointinestettä. Kun selluloosapolymerin kovettamiseen käytetyn kiinteän polaarittoman

alifaattisen alkoholin määrä on pienempi kuin primääristen solvatointiaineen painomäärä, niin kovettuminen tapahtuu epätäydellisesti ja huokosten etäisyys vaihtelee, kun solvatoitu polymeeriseos kuivuu. Kun kiinteää polaaritonta alifaattista alkoholia käytetään ylimäärä, selluloosa-säikeiden matriisi tulee jäykäksi, jolloin kiteisten alueiden välimatkat pienenevät ja muodostetun matriisin seulontakyky vähenee.

Polymeerin kovettamiseen suositellusti käytetty kiinteä polaariton alifaattinen alkoholi, jonka hiiliketjun pituus on 8 - 18 hiiliatomia, voi olla joko tyydytetty tai tyydyttämätön ja suoraketjuinen tai haarautunut. Suositeltuja alkoholeja ovat lauryyli-, myristyyli-, setyyli- ja stearyylialkoholit tai niiden seokset. Kuitenkin voidaan käyttää myös alkoholia, jossa on sivuketjuna alifaattinen ryhmä, jossa on 8 - 18 hiiliatomia. Eräs tyypillinen tällainen alkoholi on setostearyylialkoholi.

Valittu alifaattinen alkoholi sulatetaan enintään 70°C lämpötilassa ja solvatoitu selluloosapolymeeri lisätään pieninä annoksina sulatettuun alkoholiin samalla sekoittaen, jotta varmistuttaisiin tasaisesta jakaantumisesta. Kun solvatoitun selluloosapolymeerin ja sulatetun alifaattisen alkoholin välille muodostunut vetysidoksellinen reaktiotuote on jäähtynyt huoneen lämpötilaan, syrjäyttämisreaktio on käytännöllisesti katsoen tapahtunut loppuun ja syrjäytetty solvatointiaine voidaan nyt poistaa kuivattamalla.

Uuden muodostetun vetysidoksellisen yhdisteen annetaan mieluiten kuivua ilmassa, vaikkakin voidaan käyttää myös mitä tahansa muuta kuivatustapaa. Massa voi olla suositeltavaa seuloa alalla yleisesti tunnetun standardi-mesh-seulan läpi niin, että saadaan rakeisia hiukkasia, joiden hiukkas-koko on 2,36 mm - 850 μ m (US Standard Mesh No. 8 - No. 20). Kuivatustapahtumaa voidaan nopeuttaa käyttämällä tyhjiötä ja/tai lämpöä tai näiden yhdistelmää.

Kun selluloosapolymeerisäikeen huokosväliä halutaan muuttaa, niin käytetään erilaisia primäärisen polaarisen solvatointiaineen suhteita selluloosapolymeeriin. Solvatoidun aineen määrä on suositellusti välillä 1 - 6 paino-osaa primääristä liuotinta kutakin selluloosapolymerin käytettyä paino-osaa kohti. Tämä solvatointiaineen ja selluloosapolymerin välinen alue määrää kovetetun selluloosapolymerimatriisin ominaisuudet molekyyliseulana kiinteässä tilassa. Kun solvatointiaineen suhde selluloosapolymeeriin on 1:1, seulonnan pidätyskyky on minimaalinen. Selluloosapolymerin turpoamiskyky on sellainen, että vetysidokselliset kidesidokset ovat ennallaan, koska solvatoituminen on tapahtunut vain välitasolla.

Kuitenkin, kun primääristä solvatointiainetta käytetään 2 - 4 paino-osaa kutakin selluloosapolymeriosaa kohti, selluloosapolymerin havaitaan desekregoituvan suhteellisesti määrässä. Tämä lisää huokosväliä solvatointinesteen suhteen kasvaessa ja yhdisteiden diffundoitumista kovetetun matriisin läpi voidaan kontrolloida paremmin.

Kun primäärisen solvatointiaineen suhde selluloosapolymeriin on 5 - 6 paino-osaa solvatointiainetta selluloosapolymerin kutakin paino-osaa kohti, niin desekregatio on voimakkaampaa ja huokosten muodostuminen pienenee. Tämä pieneneminen estää selvästi kemiallisen aineen diffundoitumista kiinteän matriisin läpi, koska liuottimen kanssa muodostuu nyt enemmän vetysidoksellisia keskuksia, mikä aiheuttaa salpaantumista. Solvatoitumistapahtuman kesto-aika ei ole kriittinen edellyttäen, että saavutetaan oikea konsistenssi penetrometrillä mitattuna. Yleensä käytetty aika on 15 minuutista 1 tuntiin, mutta vaikutuksessa ei havaita mitään eroa, kun käytetään pidempiä aikoja.

Kovetetttua selluloosapolymerimatriisia voidaan käyttää yhdistelmänä esimerkiksi seuraavanlaisten aineiden kanssa:

Kemiallisen reaktion katalyytti; farmaseuttisesti aktiivinen aine; aktiiviset kemialliset aineet; maanviljelyksen lannoitteet; väriaineet; korroosionestoaineet sekä muut aktiiviset aineet. Kun halutaan tällaisia seoksia, jotka sisältävät kovetettua selluloosapolymeerimatriisia ja aktiivista ainetta, niin kovetettua selluloosa-polymeerimatriisia tulisi käyttää vähintään 20 painoprosenttia valmiin yksikköseoksen kokonaispainosta, jotta aktiivisen aineen vapautumisnopeus olisi halutunlainen.

Kun selluloosapolymeeriseosta oli alle 20 painoprosenttia valmiin yksikköseoksen kokonaispainosta, kovetetun selluloosapolymeerimatriisin antaman, aktiivisen yhdisteen vapautumisnopeuden kontrollin havaittiin olevan optimaalista huonomman. Sen sijaan, kun kovetetun selluloosa-polymeeriseoksen määrä oli suurempi kuin 20 painoprosenttia valmiin yksikköseoksen painosta, vapautumisnopeus hidastui yhä enemmän. Tiettyjen aineiden vapautumista pitkien ajanjaksojen aikana voidaan kontrolloida käyttämällä siten 25 painoprosenttia ja 30 painoprosenttia ja 90 painoprosenttiin asti selluloosapolymeeriseosta. Tällaiset kontrolloidut vapautumisnopeudet ovat erittäin toivottuja, kun pitkän ajanjakson aikana on lisättävä kemialliseen reaktioon katalyyttiä ja/tai reagensseja, esimerkiksi, kun kahden kemiallisen aineen keskinäisestä reaktiosta johtuen tapahtuu eksoterminen reaktio, jolloin on suositeltavaa lisätä toinen reagenssi pieninä määrinä räjähdysten välttämiseksi. Käyttämällä edellä kuvattua matriisisysteemiä, josta vapautuminen on kontrolloitua, yhteensopivaa katalyyttiä ja/tai yhteensopivaa kemiallista reagenssia voidaan lisätä kovetettuun selluloosapolymeeriin, josta se voidaan vapauttaa pieninä määrinä halutun ajanjakson aikana, jolloin eksotermistä reaktiota voidaan täydellisesti ohjata tavanomaisten lämmönsiirtosysteemien avulla.

Keksinnön mukainen kovetettu selluloosapolymeerimatriisi sopii erityisen hyvin kontrolloituihin erotuspreparaatteihin, joilla farmaseuttisesti aktiivisia aineita voidaan antaa kontrolloidulla tavalla. Matriisia voidaan erityisesti käyttää kiinteissä kontrolloiduissa erityispreparaateissa, jotka on tarkoitettu oraaliseen antamiseen, kontrolloiduissa erityyspuikoissa, kontrolloiduissa erityysvoiteissa ja -voiteissa, jotka on tarkoitettu paikalliseen antamiseen, ja oraaliseen tai paikalliseen antamiseen tarkoitetuissa kontrolloiduissa erotusemulsioissa ja muissa nestemäisissä valmisteissa.

Vaikkakin haluttu aktiivinen aine voidaan lisätä suoraan kovettuun selluloosapolymeeriseokseen, voi olla toivottavaa käyttää muita aineita, joilla on tietyt tehtävät valmiin yksikköseoksen valmistuksessa tai jotka auttavat aineiden käsittelyä. Siten esimerkiksi laktoosia, tärkkelystä ja talkkia voidaan käyttää laimentimina kyseisen seoksen vaatimina määrinä. Lisäämällä vaseliinin ja magnesiumstearaatin tapaisia aineita voidaan jauheille tai rakeelle antaa luistoa, jotta autettaisiin sen virtaamista mekaanisen käsittelylaitteiston, kuten mäntäpuristimien, kuljetinsysteemien ja suulakepuristuslaitteiden läpi.

Keksintöä kuvataan jäljempänä enemmän esimerkkeihin viitaten (näissä esimerkeissä vahvistettiin uusien molekyylikooridinattiokompleksien muodostuminen mittaamalla sähkönjohtokyky edellä kuvatulla tavalla).

Esimerkki 1

Vaihe 1: 10 g hydroksimetyyliselluloosaa lisättiin pienissä erissä sopivassa astiassa pidettyyn 10 g:aan vettä, joka oli huoneen lämpötilassa tai jota varovasti lämmitettiin, mieluummin enintään 70°C lämpötilaan. Seosta sekoitettiin, kunnes saatiin yhtenäinen pasta, jonka konsistenssi oli 100 - 500 penetrometriyksikköä 10 sekunnin aikavälillä

25°C:ssa mitattuna Stanhope'n penetrometrilla käyttämällä kartiomuotoista, 1,5 g metalli-iskuria.

Vaihe 2: Hydratoitua hydroksimetyyliselluloosapolymeeriä lisättiin 20 g:aan sulatettua stearyylialkoholia. Seosta sekoitettiin massan kovettumisen aikana lämpötilan laskiessa huoneen lämpötilaan (noin 25°C).

Vaihe 3: Seos granuloitiin 1,18 mm mesh-seulan läpi (U.S. Standard No. 16) ja kuivattiin niin, että rakeiden kosteuspi-toisuus oli alle 0,1 prosenttia.

Saatu kuivattu seos oli hydroksimetyyliselluloosan ja stearyylialkoholin välille muodostunutta uutta vetysidoksellista yhdistettä, jolla oli yhtenäinen huokoisuus ja jota voitiin käyttää tableteissa, kapseleissa tai pellettiannostusmuodossa matriisina, jolla ohjataan farmakologisesti aktiivisten ainesosien vapautumista.

Edellä kuvattu hydroksimetyyliselluloosa voidaan korvata hydroksietyyliselluloosalla, hydroksipropyyliselluloosalla ja hydroksibutyyliselluloosalla, joita käytetään yhtä suuret painomäärät.

Stearyylialkoholi voidaan korvata yhtä suurella määrällä muuta kiinteätä kaavan ROH mukaista alifaattista alkoholia, jossa R on alkyyli-ryhmä, jossa on 10 - 18 hiiliatomia.

Esimerkki 2

100 g metyyliiselluloosapolymeeriä lisättiin sopivassa astiassa olevaan 300 g:aan vettä. Seosta sekoitettiin, kunnes saatiin rakeista pastaa, jonka konsistenssi oli 100 - 150 penetrometriyksikköä 10 sekunnin aikavälillä 25°C:ssa mitattuna Stanhope'n penetrometrilla käyttämällä kartion muotoista ja 7,5 g painoista metalli-iskuria.

Hydratoitu metyylliselluloosapolymeeri lisättiin 300 g:aan sulatettua setostearyylialkoholia ja koko seosta sekoitettiin hyvin, kunnes massa oli jäähtynyt noin 25°C:een. Kiinteän massan annettiin kovettua ja sen jälkeen rakeistettiin 1,18 mm mesh-seulan läpi (U.S. Standard No. 16) ja kuivatettiin.

Muodostettua seosta voidaan käyttää valmistettaessa valmiita annostusyksiköitä, kuten tabletteja, kapseleita tai pellettejä, joilla ohjataan selektiivisen aktiivisen ainesosan vapautumisnopeutta.

Edellä kuvatun metyylliselluloosayhdisteen asemesta voidaan käyttää sama painomäärä alkyyliselluloosayhdistettä, jossa alkyyliryhmä sisältää 2 - 4 hiiliatomia, tai karboksi-alkyyliselluloosayhdistettä, jossa alkyyliryhmä sisältää 1 - 4 hiiliatomia.

Edellä kuvatun setostearyylialkoholin asemesta voidaan käyttää yhtä suuri painomäärä kiinteää kaavan ROH mukaista alifaattista alkoholia, jossa R on alkyyliryhmä, jonka ketjunpituus on 10 - 18 hiiliatomia.

Esimerkki 3

25 g selluloosaa lisättiin 100 g:aan vettä, joka oli sopivassa, sekoittimella varustetussa astiassa. Seosta sekoitettiin, kunnes saatiin rakeinen pasta, jonka konsistenssi oli 100 - 150 penetrometriyksikköä 100 sekunnin aikavälillä 25°C:ssa mitattuna Stanhope'n penetrometrillä käyttämällä kartion muotoista ja 7,5 g painoista metalliiskuria.

Sen jälkeen lisättiin hydratoitu selluloosaeetteri 100 g:aan sulatettua myristyylialkoholia ja koko seosta sekoitettiin, kunnes massa oli jäähtynyt huoneen lämpötilaan.

Seoksen annettiin kovettua, minkä jälkeen se granuloiitiin 1,18 mm mesh-seulan läpi (U.S. Standard No. 16) ja kuivatettiin.

Muodostettua seosta voidaan käyttää valmistettaessa valmiita annostusyksiköjä, kuten tabletteja, kapseleita tai pellettejä, joilla ohjataan valitun aktiivisen ainesosan vapautumisnopeutta.

Edellä kuvatun selluloosaeetterin asemesta voidaan käyttää sama painomäärä selluloosaesteriä.

Edellä kuvattu myristyylialkoholi voidaan korvata samalla painomäärällä kiinteää kaavan ROH mukaista alifaattista alkoholia, jossa R on alkyyliryhmä, jonka ketjunpituus on 10 - 18 hihiatomia.

Esimerkki 4

Esimerkeissä 1, 2 ja 3 polaarisenä solvointiaineena käytetyn veden asemesta voidaan käyttää yhtä suuri painomäärä 50-prosenttista metanolin vesiliuosta, 50-prosenttista asetonin vesiliuosta tai 50-prosenttista metyylietyyliketonin vesiliuosta. Muut vaiheet ovat samat.

Esimerkki 5

Esimerkkinä on sellaisen yksikköannosmuodon valmistaminen, jolla voidaan ohjata halutun aktiivisen aineen, esimerkiksi farmaseuttisesti aktiivisen aineen vapautumista.

Vaihe 1: Sopiva määrä jossakin edellisissä esimerkeissä 1 - 4 muodostettua, kovetettua selluloosapolymeeri-korkeaalkyylialkoholi-yhdistettä ja sopiva määrä aktiivista ainesosaa ja laimentimia sekoitettiin keskenään. Kovetetun selluloosapolymeerin määrä oli 20 - 30 painoprosenttia yksikköannostusmuodon kokonaispainosta, jolloin valittu

aktiivinen ainesosa saatiin vapautumaan hitaasti. Siten esimerkiksi, kun kovetetun selluloosapolymerin paino oli noin 20 painoprosenttia valmiista annostusmuodosta, aktiivisen ainesosan vapautuminen tapahtui 4 tunnin aikana. Kun kovetetun selluloosapolymerin määrä oli 25 painoprosenttia valmiista annostusmuodosta, yhdisteen vapautuminen tapahtui 7 tunnin aikana. Yli 30 painoprosentin määrillä vapautuminen tapahtui noin 10 tunnin aikana. Erityisvalmisteissa kovetettua polymeriä on mahdollista käyttää 90 painoprosenttiin asti valmiista yksikkömuodosta.

Kovetetun polymerin määrää voitiin säätää tavanomaisilla, hyväksytyillä laimentimilla, kuten laktoosilla ja talkilla, joita lisättiin sellaiset määrät, että yksikköannostusmuoto saatiin oikean painoiseksi.

Vaihe 2: Sekoitettiin keskenään haluttu määrä valittua aktiivista ainesoa ja kyseeseen tuleva määrä laktoosia tai talkkia laimentimena. Laimentimen määrä oli sellainen, että saatiin oikeanpainoinen yksikköannos niin, että kovetetun selluloosapolymerin paino yksikköannoksen kokonaispainoon nähden oli sen kriittisen rajan sisällä, jolla aktiivinen ainesosa saadaan vapautumaan halutulla, ennalta määrätyllä nopeudella.

Vaihe 3: Aktiivisen ainesosan ja laimentimen seos lisättiin edellä vaiheessa 1 saatuun tuotteeseen; koko seosta sekoitettiin hyvin ja granuloitiin 1,18 mm mesh-seulan läpi (No. 16 U.S. Standard) ja tehtiin sen jälkeen suositelluksi yksikköannokseksi, kuten esimerkiksi tableteiksi, kapseleiksi ja/tai pelleteiksi.

Esimerkki 6

Hitaasti vapauttavan kaliumkloriditabletin valmistamiseksi käytettiin seuraavaa menettelyä:

Kaliumkloridi	820 g
Kovetettu hydroksietyyli- selluloosa	185 g
Talkki	150 g

Valmistusmenetelmä

Vaihe 1: Kaliumkloridi ja talkki sekoitettiin keskenään.

Vaihe 2: Vaiheen 1 seos lisättiin edellä esimerkin 1 mukaisesti saatuun, kovetettuun hydroksietyyliselluloosaan, minkä jälkeen rakeistettiin 1,18 mm ruostumattomasta teräksestä valmistetun stanardiseulan läpi (U. S. Standard No. 16). Lisättiin mahdollisesti tarvittavat voiteluaineet ja rakeet puristettiin sopivan kokoisiksi ja muotoisiksi tableteiksi, joiden yksikköpaino oli noin 750 mg.

Esimerkki 7

Prednisoloni	75 g
Laktoosi	10 g
Kovetettu metyyli-selluloosayhdiste	15 g

Vaihe 1: Prednisoloni, talkki ja edellä esimerkin 1 mukaisesti saatu kovetettu metyyli-selluloosa sekoitettiin keskenään sopivassa astiassa ja granuloitiin 1,18 mm mesh-seulan läpi (U.S. Standard No. 16).

Vaihe 2: Vaiheessa 1 saatu granulaatti puristettiin sopivan kokoisiksi ja muotoisiksi tableteiksi niin, että saatiin tabletti, joka sisälsi yksikköannoksena 5 mg prednisolonia ja 30 painoprosenttia tabletin kokonaispainosta kovetettua metyyli-selluloosaa.

Esimerkki 8

Aspiriini	300 g
Kovetettu karboksietyyliselluloosa	200 g
Laktoosi q.s.	1 kg

Vaihe 1: Kaikki ainesosat sekoitettiin sopivassa astiassa hyvin keskenään. Kun jakaantuma oli tasainen koko seos granuloitiin 1,18 mm mesh-seulan (U.S. Standard No. 16) läpi ja puristettiin sopivan kokoisiksi ja painoisiksi tableteiksi niin, että kukin tabletti sisälsi 300 mg aspiriinia ja tabletin koko painosta oli 20 painoprosenttia kovetettua karboksietyyliselluloosaa.

Esimerkki 9

Nitroglyseriini, 1:10	16 g
Kovetettu hydroksipropyyliselluloosa	30 g
Laktoosi	38 g
Talkki	15 g

Vaihe 1: Ainesosat yhdistettiin sekoittimessa, sekoitettiin, kunnes ainesosat olivat jakaantuneet tasaisesti ja granuloitiin 1,18 mm mesh-seulan (U.S. Standard No. 16) läpi.

Vaihe 2: Tarvittaessa lisättiin sopiva määrä tablettien voiteluaineita (magnesiumstearaattia ja talkkia) ja seos puritettiin sopivan kokoisiksi ja muotoisiksi tableteiksi.

Nitroglyseriini vapautui näistä tableteista 9 - 10 tunnin aikana.

Esimerkki 10

Kovetettu hdyroksietyylliselluloosa	25 g
Aminofylliini	73 g
Tablettien voiteluaineet	2 g

Vaihe 1: Aminofylliiniä ja kovetettua hydroksietyylliselluloosaa sekoitettiin, kunnes seos oli yhtenäinen. Sen jälkeen seos rakeistettiin 1,18 mm mesh-seulan (U.S. Standard No. 16) läpi.

Vaihe 2: Tablettien voiteluaineet lisättiin ja granulaatti puristettiin sopivan kokoisiksi ja muotoisiksi tableteiksi tai täytettiin sopiviin gelatiinikapsleihin.

Esimerkki 11

Sopivia kapseleita ja/tai pellettejä, joilla valittu aktiivinen ainesosa, esimerkiksi esimerkeissä 5 - 10 kuvatut aktiiviset ainesosat saadaan vapautumaan hitaasti, voidaan valmistaa täyttämällä ennen tablettien puristusvaihetta saadut rakeet sopiviin kapseleihin. Tällöin säilytetään kovetetun selluloosapolymeerin kriittinen painosuhte kapselin sisällön kokonaispainomäärään nähden seuraavasti:

(a) Kun kovetetun selluloosapolymeerin määrä on 20 painoprosenttia kapselin sisällön painosta, valitun aktiivisen ainesosan vapautuminen tapahtuu noin 5 tunnin aikana.

(b) Kun kovetetun selluloosapolymeerin painomäärä on 25 painoprosenttia kapselin sisällöstä, niin aktiivisen ainesosan vapautuminen tapahtuu noin 7 tunnin aikana.

(c) Kun kovetetun selluloosapolymeerin määrä on 30 % koko formulaation painosta, niin aktiivinen ainesosa vapautuu 9 - 10 tunnin aikana.

(d) Eräissä olosuhteissa, esimerkiksi kemiallisessa synteesissä, voi olla toivottavaa käyttää kovetettua selluloosa-polymeeriä 90 painoprosenttia käytetyn formulaation painosta, jotta aine saataisiin vapautumaan kontrolloidulla tavalla yli 15 tunnin aikana.

Patenttivaatimukset

1. Molekyylikoordinaatiokompleksi, joka on muodostettu selluloosapolymeerista ja kiinteästä alifaattisesta 8 - 18 hiiliatomia sisältävästä alkoholista, joka on substituoimaton tai substituoitu 8 - 18 hiiliatomisella alifaattisella ryhmällä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompleksi, t u n n e t t u siitä, että selluloosapolymeeri on hydroksialkyyliselluloosa.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompleksi, t u n n e t t u siitä, että kiinteä alifaattinen alkoholi sisältää 10 - 18 hiiliatomia.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kompleksi, t u n n e t t u siitä, että selluloosapolymeeri on hydroksimetyyliselluloosa, hydroksietyyliselluloosa tai hydroksipropyyliselluloosa ja alifaattinen alkoholi on lauryyli-, myristyyli-, setyyli-, stearyyli- tai setostearyylialkoholi.
5. Menetelmä molekyylikoordinaatiokompleksin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että selluloosapolymeeri solvatoidaan haihtuvaan polaariseen liuottimeen solvatoitun selluloosapolymerin muodostamiseksi, joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan suoraan kiinteään substituoimattoman tai 8 - 18 hiiliatomia sisältävällä alifaattisella ryhmällä substituoitun alifaattisen alkoholin, joka sisältää 8 - 18 hiiliatomia, kanssa ja näin muodostunut kompleksi otetaan talteen.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä solvatoitu selluloosapolymeeri johdetaan suoraan kiinteään alifaattisen alkoholin sulatteeseen, jonka reaktioseoksen annetaan sen jälkeen jäähtyä ja joka kuivatetaan jäljelle jääneen haihtuvan polaarisen liuottimen poistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 1 - 6 paino-osaa haihtuvaa polaarista liuotinta selluloosapolymeerin paino-osaa kohti.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään yksi paino-osaa alifaattista alkoholia jokaista haihtuvan polaarisen liuottimen paino-osaa kohti.

Patentkrav

1. Molekylkoordinationskomplex, som bildats av cellulosapolymer och en fast alifatisk 8 - 18 kolatomen innehållande alkohol som är osubstituerad eller substituerad med en alifatisk grupp med 8 - 18 kolatomer.
2. Komplex enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att cellulosapolymeren är hydroxialkylcellulosa.
3. Komplex enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den fasta alifatiska alkoholen innehåller 10 - 18 kolatomer.
4. Komplex enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att cellulosapolymeren är hydroximetylcellulosa, hydroxietylcellulosa eller hydroxietylcellulosa och den alifatiska alkoholen är lauryl-, myristyl-, cetyl-, stearyl- eller cetostearylalkohol.
5. Förfarande för framställning av molekylkoordinationskomplex, k ä n n e t e c k n a t därav, att cellulosapolymer solvateras med ett avdunstande polärt lösningsmedel för bildning av en solvaterad cellulosapolymer, som därefter direkt omsätts med en fast osubstituerad eller med en 8 - 18 kolatomer innehållande alifatisk grupp substituerad alifatisk alkohol med 8 - 18 kolatomer och den så bildade komplexen tillvaratas.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att den solvaterade cellulosapolymeren ledes direkt i smältan av den fasta alifatiska alkoholen, vilken reaktionsblandning därefter får svalna och som torkas för avlägsning av återstoden av det avdunstande polära lösningsmedlet.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1 - 6 viktdelar avdunstande polärt lösningsmedel per en viktdel cellulosapolymer används.

8. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att en viktdel alifatisk alkohol per varje viktdel av det avdunstande polära lösningsmedlet används.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
1 405 088 (A 61 K 9/26). USA(US) 2 921 883 (424-20), 3 133 863
(424-19), 3 146 167 (424-19).