

1251/90 HIDROLITIKUSAN DEGRADÁLHATÓ POLIÉSZTER-SZILIKON BLOKK-KOPOLIMEREK

RHONE-POULENC CHIMIE, Courbevoie, Franciaország

Bejelentés napja: 1990.03.01.

Elsőbbsége: 1989.03.02. (89/02 995) Franciaország

-53920-

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány szerinti eljárással 1-99 tömeg % (1) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkokból és 99-1 tömeg % (2) általános képletű poliészter blokkokból álló diorgano-polisziloxán--poliészter blokk-kopolimereket állítanak elő, a képletekben

R jelentése szerves csoport,

Y jelentése szilíciumatomhoz SiC kötésen keresztül kapcsolódó szerves csoport,

Z jelentése $-\text{CH}_2-\text{W}-\text{CH}_2-$, ahol W jelentése szerves csoport,

m értéke 1-500,

p_1 , p_2 , r_1 és r_2 értéke 0 - 10 000.

Az (1) és (2) általános képletű blokkokat (3) általános képletű hidak kapcsolják össze, a képletben B jelentése szerves csoport vagy szerves szilikoncsoport.

A találmány szerinti, általában hőre lágyuló és hidrolitikusan degradálható kopolimerek gyógyászati hatóanyagok,

006 12

1251/90

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEgy IRODA Kft.

Budapest

A

-53920-

NS205

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

CO8 G 77/42

CO8 G 77/452

CO8 G 77/445

CO8 G 77/14

HIDROLITIKUSAN DEGRADÁLHATÓ POLIÉSZTER-SZILIKON BLOKK-KOPOLIMEREK

RHONE-POULENC CHIMIE, Courbevoie, Franciaország

Feltalálók:

HELARY Gerard, Santeuil

JORDA Rafaël, Sainte-Foy-Les-Lyon

PORTE Hugues, Caluire

PRUD'HOMME Christian, Lyon

SAUVET Georges, Párizs

TORRES Ghislaine, Lyon

Franciaország

Bejelentés napja: 1990.03.01.

Elsőbbsége: 1989.03.02. (89/02 995) Franciaország

69043-3035-D/TEL

A találmány poliészter--szilikon blokk-kopolimerek, valamint az ezekből előállított, valamilyen hatóanyag tárolására szánt kapszulák előállítási eljárására vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállított blokk-kopolimerek kielégítik a kapszulákkal szemben támasztott azon követelményt, hogy a hatóanyag kapszulából való távozá-
sa a kapszula anyagának egyszerű hidrolitikus eróziójával és/vagy az erózió előtt vagy alatt a kapszula falán való diffúzióval történjen és ezáltal a hatóanyag kibocsájtás meghatározott idő alatt valósuljon meg.

A hatóanyag - amely szervetlen, szerves vagy növényi eredetű anyag lehet - kibocsájtás ilyen típusu, szabályozott rendszerében a hatóanyag kibocsájtása függ a hatóanyag és a kapszula tulajdonságaitól, valamint a kapszula hatóanyag kibocsájtás profilját meghatározó erodeálhatósági jellemzőitől.

A szakirodalomban ismertetett hidrolitikusan degradálható, elsősorban biodegradálható polimerek főként cianoészter-polietilének, poliamidok, poliuretánok, poliacetátok, polilaktonok, polianhidridek, poliortoészterek és poliészterek.

Térhálósított szilikon polimereket régóta alkalmaznak a hatóanyagok ilyen polimerekben való diszpergálására vagy a hatóanyagok bevonására szolgáló kapszulák komponenseként.

Ilyen, diszpergálásra és kapszulázásra szolgáló anyagokat számos szabadalmi leírásban ismertetnek. Diszpergálásra szolgáló anyagokat ismertetnek például az US-A-4053580 és a FR-A-2260768 számú szabadalmi leírásokban. Kapszulázásra szolgáló anyagokat ismertetnek például az EP-A-171 907, US-A-4 011 312 és US-A-4 273 920 számú szabadalmi leírásokban.

Az ilyen alkalmazási célú szilikonanyagok azonban hidrolitikusan nem degradálhatók, ezért nem erodeálhatók.

Hátrány az is, hogy az ilyen szilikonpolimerek térhálósítása a hatóanyag jelenlétében történik. A térhálósítást általában valamilyen szerves fém térhálósító katalizátor jelenlétében, melegítés vagy besugárzás (ultraibolya, infravörös, elektronsugár, gammasugár besugárzás) vagy ezek kombinációja mellett végzik. Ennek következtében a térhálósítás a hatóanyag jelenlétében lejátszódó kémiai vagy fotokémiai reakciókkal megy végbe, és a hatóanyag károsodását eredményezheti.

A fentiekén túlmenően a hatóanyag saját fizikai-kémiai tulajdonságai is zavarhatják vagy akár teljesen megakadályozhatják a térhálósítást.

Gyógyászati és biológiai alkalmazási területeken a polimer biokompatibilis természete is alapvető követelmény.

Az ilyen típusú alkalmazási területekre szánt térhálósított szilikonpolimerekből nagyon nehéz és néha lehetetlen a nem kívánt anyagok, mint például a térhálóba be nem épülő katalizátormaradék és szilikonpolimerek eltávolítása. Végül a nem degradálható térhálósított szilikonok nem teszik lehetővé a makromolekuláris hatóanyagok kibocsájtását.

A degradálható polilakton- vagy poliglikol-típusú, polimereket tartalmazó poliésztereket vagy kopolimereiket eredetileg a biodegradálható sebészeti varrószálak előállításánál alkalmazták. Ilyen alkalmazást ismertetnek például az US-A-2703316, US-A-2758987 és az FR-A-1425333 számú szabadalmi leírásokban.

Ezeket a poliésztereket hatóanyagok szabályozott kibocsájtására szolgáló anyagok előállítására is alkalmazzák. Ilyen anyagokat ismertetnek például az EP-A-171 907, US-A-4 011 312 és US-A-4 273 920 számú szabadalmi leírásokban.

A degradálható poliészterek előnyei a szabályozott hatóanyag kibocsájtást igénylő alkalmazási területeken a következők:

- nem mérgezőek, mert degradálásuk hidrilizissel megy végbe;
- a hatóanyag kibocsájtás időtartama, kibocsájtási profilja és a hidrolízis kinetikája bizonyos mértékben a kiindulási monomer, a lánchossz, a kristályosodás és hasonló tényezők megválasztásával befolyásolható.

Az ilyen anyagok túlságosan magas üvegesedési hőmérséklete azonban nem teszi lehetővé a hatóanyag nagy mennyiségének diffúzióját.

További hátrány az is, hogy feldolgozásuk gyakran olyan magas hőmérsékletet igényel, amely a hatóanyagok hőstabilitásával összeegyeztethetetlen.

Célul tűztük ki megfelelő mechanikai és formálhatósági tulajdonságu, hőre lágyuló, erodeálható, valamint hidrolitikusan degradálható kopolimerek előállítási eljárásának kidolgozását.

További célkitűzésünk olyan polimerek előállítási eljárásának kidolgozása volt, amely polimerek a szilikonok és a degradálható poliészterek előnyös tulajdonságaival jellemezhetők és azok hátrányos tulajdonságaival csak kismértékben vagy egyáltalán nem rendelkeznek.

Ezeket a célkitűzéseket elégítik ki a találmányunk szerinti eljárással előállított diorgano-polisziloxán--poliészter blokk-kopolimerek, amelyek 1-99 tömeg %, előnyösen 10-90 tömeg %, (1) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkból és 99-1 tömeg %, (2) általános képletű poliészter-blokkból épülnek fel; és az (1) és (2) blokkokat a láncvégeken uretánkötést tartalmazó szerves csoportokból vagy szerves szilikoncsoportokból felépülő hidak kapcsolják össze.

Az (1) általános képletben

R jelentése egymástól függetlenül egy vegyértékű szerves csoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, vinil- vagy 3,3,3-trifluor-propil-csoport;

az ipari méretű beszerezhetőség miatt előnyösen a dimetil-sziloxi-, metil-fenil-sziloxi- és difenil-sziloxi-egységek;

m értéke 1-től 500-ig, előnyösen 5-től 200-ig terjedő egész szám vagy törtszám;

Y jelentése a szilíciumatomhoz SiC kötésen keresztül kapcsolódó, két vegyértékű szerves csoport.

A (2) általános képletben

p_1 , p_2 , r_1 és r_2 értéke 0-tól 10000-ig terjedő egész szám vagy törtszám, azzal a feltétellel, hogy

$r_1 + r_2 + p_1 + p_2$ összege nagyobb, mint 1, és kisebb, mint 10000, előnyösen 10-től 200-ig terjedő érték;

Z jelentése olyan kétvegyértékű, $-CH_2-W-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben

W jelentése 1-8 szénatomos, egy kovalens kötést

tartalmazó, lineáris, elágazó láncu vagy gyűrűs, telített vagy telítetlen, kétvegyértékű szén-hidrogén-csoport.

A (2) általános képletű poliészter-blokkban a lak-ton- és glikol-blokkok eloszlása véletlenszerű, váltakozó vagy blokkyszerű lehet.

Az (1) és (2) általános képletű blokkok tömegét az (1) és (2) blokk összes tömegére számolva adjuk meg.

Az (1) és (2) általános képletű blokkokat (3) általános képletű hidak kapcsolják össze - a képletben

B jelentése olyan kétvegyértékű, szerves csoport vagy szerves szilikoncsoport, amely adott esetben (1b) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkot tartalmaz, ahol

R' jelentése és n értéke azonos a fentiekben ismertetett (1) általános képletű vegyületnél meghatározott R jelentésével, illetve m értékével.

Ha a találmányunk szerinti eljárással előállított kopolimer egyaránt tartalmaz (1) és (1b) általános képletű blokkokat, az R és R' jelentése, valamint az m és n értéke egymástól független.

A találmányunk szerinti eljárással előállított kopolimereket a következő (a), (b) és (c) pontok alatt megadott kiindulási anyagokból állítjuk elő.

(a) (4) általános képletű diorgano-polisziloxán oligomerből, amelynek képletében

Y jelentése a szilíciumatomhoz SiC kötésen keresztül

kapcsolódó, egymástól független, kétvegyértékű szerves csoport; és

R jelentése és m értéke azonos a fentiekben meghatározottakkal.

Az Y láncegység jelentése előnyösen egy, adott esetben poliéter láncegységgel, mint például poli(etilén-oxid)-dal, poli(propilén-oxid)-dal és ezek elegyével kiegészített 1-18 szénatomos, lineáris vagy elágazó láncu alkilén-láncegység, amelyben 1-50, előnyösen 5-30 etilén-oxid- és/vagy propilén-oxid-egység van.

Az Y láncegység például lehet

$-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_{29}$, $-(\text{CH}_2)_3-$,
 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$,
 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_{12}-$ egység.

(b) (5) általános képletű poliészter oligomerből, amelynek képletében Z jelentése, illetve p_1 , p_2 , r_1 és r_2 értéke azonos a fentiekben ismertetett (2) általános képletű vegyületnél meghatározottakkal.

A W jelentése egyszeres kovalens kötés vagy alkilén- vagy cikloalkilén-láncegység, mint például $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ csoport, vagy egy (a) képletű csoport.

Az (5) általános képletű poliészterek polikondenzációs vagy gyűrűnyitó polimerizációs reakcióval állíthatók elő.

Ilyen típusú eljárásokat ismertetnek a US-A-2 676 945, US-A-4 273 920, FR-A-1 425 333, FR-A-2 086 047, EP-A-171 907 és a EP-A-172 636 számú szabadalmi leírások.

Polikondenzációs reakció esetében zárt reaktorba, $\text{HO-CH}_2\text{-W-CH}_2\text{-OH}$ általános képletű diolvegyület jelenlétében laktonsavat, glikolsavat vagy ezek elegyét tesszük.

A polikondenzációs reakciót előnyösen katalizátor nélkül, a hőmérséklet emelésével és a nyomás egyidejű csökkentésével játszhatjuk le. A reakcióidő 5-120 óra, a reakcióhőmérséklet $20\text{-}220^\circ\text{C}$, és az atmoszférikus nyomásról egyidejűleg lecsökkentett nyomás 0,02 kPa vagy ettől kisebb lehet.

A találmányunk szerinti eljárásban alkalmazott polisztereket lakton- vagy glikolsavak gyűrűs dimerjei, az úgynevezett laktidok vagy glikolidok vagy ezek elegyei diol jelenlétében végzett polimerizálásával állíthatjuk elő.

Az alkalmazott laktid optikailag tiszta L(-) vagy racém DL laktid lehet.

A laktid természete meghatározza a kapott polilakton sztereoregularitását. Ennek megfelelően abban az esetben, ha L(-) laktidot alkalmazunk, félkristályos polimert kapunk, míg DL laktid alkalmazása esetén amorf polimer képződik.

A polimerizálást katalizátor jelenlétében, tömegében való polimerizálással végezzük.

A reakcióparaméterek a következők:

- reakcióidő: 3-120 óra,
- reakcióhőmérséklet: $110\text{-}180^\circ\text{C}$, és
- a nyomás: 0,02 kPa.

Az előállítandó polimer molekulatömegét, polidiszperzitását és kristályosságát a reakciókörülmények és a kiindulási monomerek összetételével változtatjuk.

(c) $O=C=N-B-N=C=O$ (6) általános képletű diizocianáto-vegyületből - a képletben

B jelentése adott esetben a fentiekben ismertetett (1b) általános képletű blokkot magában foglaló, kétvegyértékű szerves csoport vagy szerves szilíciumcsoport.

Abban az esetben, ha B jelentése kétvegyértékű szerves csoport, ez a csoport 3-30 szénatomos, előnyösen 4-20 szénatomos.

Szerves diizocianáto-vegyületként elsősorban a következő vegyületeket alkalmazzuk:

1,2-diizocianát-propán,
 1,2-diizocianát-bután,
 1,3-diizocianát-bután,
 1,6-diizocianát-hexán,
 1,3-diizocianát-benzol,
 1,4-diizocianát-benzol,
 2,4-diizocianát-toluol,
 2,6-diizocianát-toluol,
 2,4-diizocianát-xilol,
 2,6-diizocianát-xilol,
 3,3'-diizocianát-bifenil,
 4,4'-diizocianát-bifenil,
 3,3'-diizocianát-difenil-metán,
 4,4'-diizocianát-difenil-metán,
 4,4'-diizocianát-3,3'-dimetil-difenil,
 4,4'-diizocianát-3,3'-dimetil-difenil-metán,
 4,4'-diizocianát-difenil-etán,
 3,3'-diizocianát-difenil-éter,

4,4'-diizocianát-difenil-éter,
3,3'-diizocianát-difenil-szulfon,
4,4'-diizocianát-difenil-szulfon,
3,3'-diizocianát-benzofenon,
4,4'-diizocianát-benzofenon,
3,3'-diizocianát-diciklohexil-metán,
4,4'-diizocianát-diciklohexil-metán,
1,5-diizocianát-naftalin,
4,4'-diizocianát-3,3-diklór-bifenil,
4,4'-diizocianát-3,3'-dimetoxi-bifenil.

Előnyösek a következő diizocianát-vegyületek:

1,6-diizocianát-hexán,
2,4-diizocianát-toluol,
2,6-diizocianát-toluol,
2,4-diizocianát-xilol,
4,4'-diizocianát-bifenil,
4,4'-diizocianát-difenil-metán,
4,4'-diizocianát-difenil-éter,
4,4'-diizocianát-difenil-szulfon,
4,4'-diizocianát-benzofenon,
4,4'-diizocianát-diciklohexil-etán,
1,5-diizocianát-naftalin.

A találmányunk szerinti eljárásban a kopolimert az (a), (b) és (c) kiindulási anyagokat előnyösen valamilyen szerves oldószerben megvalósított, poliaddíciós reakciójával állítjuk elő. A kiindulási anyagokat olyan mennyiségben reagáltatjuk, hogy az izocianátcsoporthoz hidroxilcsoporthoz viszonyított molaránya 0,95 - 1,05 legyen.

A találmány szerinti eljárásban oldószerekként alkalmazhatunk előnyösen alifás vagy aromás halogénezett szénhidrogéneket. Előnyös az o-diklór-benzol vagy a tetraklór-benzol alkalmazása. A poliaddíciós reakció kivitelezhető katalizátor jelenlétében vagy anélkül. Katalizátorként dialkil-ón-dikarboxilátokat, például dibutil-ón-dilaurátot alkalmazhatunk.

A poliaddíciós reakció lejátszatása egyszerűen a reagensek általában 100-180°C-on megvalósított melegítésével történik.

Az eljárás egyik előnyös kivitelezésénél a (b) poliestert az alkalmazott oldószer 100-180°C-ra melegített, egyik részébe adagoljuk, míg a katalizátort és az (a) és (c) kiindulási anyagokat az oldószer másik részéhez adjuk. A reakció végét a reakcióközegben maradt izocianát funkciós csoportok kémiai meghatározásával állapítjuk meg. A kopolimert az oldószer eltávolításával nyerjük ki.

Abban az esetben, ha a (6) általános képletű vegyületben B jelentése valamilyen szerves szilikoncsoport, a B tartalmazhat egy (1b) általános képletű diorgano-sziloxán-blokkot is. Ebben az esetben lehetséges, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállított kopolimer nem tartalmaz (1) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkot.

Az (1b) általános képletű blokkot tartalmazó, (6) általános képletű vegyületek valamilyen α,ω -dihidro-polidiorgano-sziloxán és egy izocianátcsoporthoz tartozó olefinvegyület hidroszililező reakciójával állítható elő. Ilyen, (6) általános képletű vegyületeket ismertetnek a

EP-A-77 744 számú közzétett szabadalmi leírásban is.

Mivel a (6) általános képletű vegyület tartalmaz egy diorgano-polisziloxánb-lokkot, nem szükséges az (a) kiindulási anyag alkalmazása.

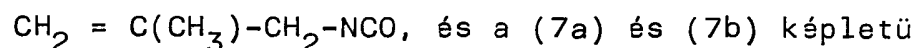
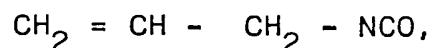
Ebben az esetben a találmányunk szerinti eljárást a következőképpen végezzük:

- az első lépésben a fentiekben (b) pont alatt ismertetett (5) általános képletű poliészter oligomert, előnyösen valamilyen szerves oldószerben, ónkatalizátor - amely lehet dibutil-ón-dilaurát - jelenlétében, mólfeleslegben lévő, izocianátcsoportot tartalmazó olefinvegyülettel reagáltatunk. Ilyen vegyületet ismertetnek például az EP-A-77 744 számú szabadalmi leírásban. Előnyösen (7) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése olefines telítetlen kötést nem tartalmazó, 1-20 szénatomos és legalább egy oxigén- vagy szilícium-heteroatomot tartalmazó szénhidrogéncsoport.

A legelőnyösebb (7) általános képletű vegyületek a



vegyületek.

Az első lépésben kapott (bisz- α, ω -vinil)-poliészter oligomert ezután a második lépésben katalitikusan hatásos mennyiségű hidroszililező katalizátor, előnyösen valamilyen platínakatalizátor jelenlétében annyi (8) általános képletű diorgano-polisziloxánnal reagáltatunk, hogy a SiH

és $\text{CH}_2\text{-C(R}^2\text{)}$ -csoportok molaránya 0,9 - 1,5 legyen.

A (8) általános képletben R^1 jelentése és n értéke azonos a (16) általános képletnél fentiekben meghatározottakkal.

A (8) és (7) általános képletű vegyületek hidroszililező reakciójában alkalmazható platinakatalizátorok a szakirodalomból jól ismertek. Ilyenek például elsősorban az US-A-3 159 602, US-A-3 220 792, és EP-A-57 459, EP-A-188 978 számú szabadalmi leírásokban ismertetett, platinát tartalmazó komplex vegyületek, valamint az US-A-3 419 593, US-A- 3 715 334, US-A-3 377 432 és US-A-3 814 730 számú szabadalmi leírásokban ismertetett platinát és vinilezett szerves polisziloxánt tartalmazó komplex vegyületek.

Az SiH csoportokat tartalmazó, (8) általános képletű vegyületet általában annyi katalizátor jelenlétében reagáltatjuk a (7) általános képletű vegyülettel, hogy a platinakatalizátor platinafém tömegben számított mennyisége az SiH csoportot tartalmazó, (8) általános képletű vegyület tömegére számolva 5-600 ppm, előnyösen 10-200 ppm legyen.

A hidroszililező reakciót lejátszathatjuk ömledékben vagy valamilyen illó, szerves oldószerben, mint például toluolban, heptánban, xilolban, tetrahidrofuránban és tetraklór-etilénben.

A reakcióelegyet általában kívánatos $60\text{--}120^\circ\text{C}$ hőmérsékletre felmelegíteni. A melegítést a reakció befejeződéséig folytatjuk.

Ezen túlmenően az is kívánatos, hogy a SiH csoportot tartalmazó polimert a valamilyen szerves oldószerben feloldott, (7) általános képletű vegyülethez csepegtessük.

A reakció előrehaladásának mértékét a SiH csoportok alkoholos kálium-hidroxiddal végzett elemzésével határozzuk meg. A reakció befejeződése után az oldószert például csökkentett nyomáson végzett desztillálással távolítjuk el.

Az így kapott olajos terméket ezután tisztítjuk. A tisztítást például szilícium-oxidot tartalmazó abszorpciós kolonnán való áteresztéssel végezhetjük.

A találmányunk szerinti eljárással előállított kopolimerek hőre lágyuló és hidrolitikusan degradálható kopolimerek, és így hidrolitikusan degradálható eszközök anyagát vagy annak egyik komponensét alkothatják.

Az ilyen kopolimerek mechanikai szilárdsága szobahőmérsékleten elegendően nagy ahhoz, hogy ezekből készült bármilyen formájú hidrolitikusan degradálható eszköz megtartsa egy 0,1-40 tömeg % mennyiségű hatóanyagot. A hatóanyag lehet például valamilyen gyógyászati hatóanyag, növényvédőszer (mint például műtrágya, rovarölő, gombaölő vagy gyomirtó szer), növénycsira, növénymag, valamilyen katalizátor vagy kozmetikai termék.

Ha a hatóanyagot kapszulázzuk az alkalmazott kapszulázó eljárástól függően a kapszula hatóanyagtartalma 0,1 - 99 tömeg % lehet.

A gyógyászati hatóanyagok közül megemlítiük:

- a gyulladásgátló szereket, mint például a
ketoprofent, ibuprofent, indometachint,
- a hormonális szereket, mint például a
szteroidokat, peptid hormonokat,
- tumorelleni szereket,

- baktériumelleni szereket, mint például a penicillineket, cefalosporinokat, valamint a sztreptomicineket.

A találmányunk szerinti eljárással előállított kopolimerek (továbbiakban találmányunk szerinti kopolimerek) a hatóanyagok szabályozott kibocsájtásához megfelelő mechanikai szilárdságúak és emellett alacsony hőmérsékleten könnyen formálhatók.

A találmányunk szerinti kopolimerek a makromolekuláris hatóanyagok egyszerű szilikon polimerekkel nem megvalósítható, szabályozott kibocsájtását teszik lehetővé.

A találmányunk szerinti kopolimerek másik előnye, hogy alkalmazásukkal a hatóanyagok kapszulázása folytonos bevonatképzéssel történhet. A bevonatképzés során legalább egy műveletben bevonatképző permetezést végzünk. A permetezést a kopolimert valamilyen szerves oldószerben tartalmazó oldattal vagy vizes emulzióval vagy diszperzióval végezzük. Ezután az oldószer és/vagy a víz eltávolítására legalább egy szárító műveletet végzünk. Ilyen esetben a kapszula hatóanyagtartalma a készítmény teljes tömegére számolva 40-99 tömeg % lehet.

Ilyen eljárásként példaként megemlítjük a "permetező bevonatképző" néven ismert eljárást, amelynek során a kapszulázandó részecskéket olyan gázalaku közegben keverjük (fluidizáljuk), amely a szerves oldószer és/vagy víz eltávolítását és ezáltal az anyag szárítását is lehetővé teszi.

A bevonatképző készítményt a reaktor különböző részein elhelyezett, egy vagy több fúvókán át az alkalmazott

eljárástól függően a részecske felhőbe vagy annak alsó részéhez permetezzük.

Fluidizált ágyas részecskéket permeteznek például a Wurster eljárásban. Az eljárás részletes ismertetését a következő szabadalmi leírásokban ismertetik:

US-A-2 799 241, US-A-3 089 824, US-A-3 117 027,
US-A-3 196 827, US-A-3 207 824, US-A-3 241 520,
US-A-3 523 994 és EP-A-188 953.

A találmányunk szerinti másik kapszulázó eljárásban a hatóanyag keverést mechanikusan, például forgó-dobban vagy tányéron végezzük, és a gázalaku közeg csak szárításra szolgál.

A hatásos kapszulázást akkor érjük el, ha a bevonat közepes falvastagsága 1-200 μm , előnyösen 5-100 μm .

A bevonat vastagságát a szakember a hatóanyag természetének, felületi állapotának, az alkalmazott kopolimer természetének, valamint a hatóanyag kívánt kibocsájtási kinetikájának és egyéb tényezők figyelembevételével könnyen meghatározhatja.

Az is lehetséges, hogy a részecskéket először például a találmányunk szerinti kopolimerrel kapszulázzuk, majd az így kapott anyagot valamilyen, a kopolimertől eltérő anyaggal és az előzőekben ismertetett eljárástól eltérő eljárással vonjuk be. Például természetes vagy szintetikus viasz bevonatot alakítunk ki.

A találmányunk szerinti kopolimerekkel kapszulázott gyógyszerkészítmények is találmányunk tárgyát képezik. Az ilyen készítmények embernél alkalmazva nagyon előnyös kibocsájtási kinetikát mutatnak.

A gyógyszerek többsége "in vivo" hatásprofilu, és az ilyen profil - különösen, ha gondosan szabályozott plazmakoncentrációt kell elérni - különleges gyógyszerkészítmény alkalmazásával érhető el. A gyógyszerkészítmények kialakításánál a hosszú időn át végezhető kezelés és a járóbeteg ellátás megkönnyítése is fontos szempont.

A betegek a napi többszöri gyógyszerbevétellel szemben a napi egyszeri gyógyszerbevételt részesítik előnyben. A gyógyszerkészítménnyel szemben az is követelmény, hogy a hatóanyag kibocsájtás a lehető legegyszerűsebb legyen.

Ennek különösen a fájdalomcsillapítóknál van jelentősége, mivel az egyenletes hatóanyag kibocsájtás következtében a beteg nem szenved a szokásos gyógyszeradagolással együttjáró időszakonkénti hatóanyag hiány következtében fellépő fájdalomtól.

A találmányunk szerinti eljárással kapszulázott hatóanyag készítmények a fenti követelményeket kielégítik.

A következőkben ismertetésre kerülő példákat találmányunk részletesebb ismertetésére mutatjuk be.

A példákban alkalmazott jelölések jelentése:

- GPC: géláteresztő kromatográfia,
- DSC: differenciál kalorimetria,
- Nm: szám szerinti átlagos molekulatömeg,
- Mw: tömeg szerinti átlagos molekulatömeg,
- Ip: polidiszperzitás mutatószám.

A húzószilárdságot (T/s) az AFNOR T 46002 szabvány szerint mértük, és értékét (MPa)-ban adjuk meg.

A törésnél fellépő nyulást (E/B) az ANFOR T 46002 szabvány szerint mértük, és értékét (%)-ban adjuk meg.

DL PLA: racém polilakton.

Az 1. ábrán a 13. és 14. példákban kapott eredmények alapján a ketoprofén kibocsájtást ábrázoljuk az idő függvényében. Az ordinátán a %-os kibocsájtást, az abszcisszán a napokban mért időt tüntetjük fel.

A 2. ábrán a 16., 17. és 18. példákban kapott eredmények alapján a nicergolin (%)-os kibocsájtást ábrázoljuk az idő függvényében.

A 3. ábrán a 19., 20. és 21. példákban kapott eredmények alapján a bovalbumin (%)-os kibocsájtást ábrázoljuk az idő függvényében.

1. Példa

1.a/ Az (5a) általános képletű poliészter előállítása

Egy 1 literes reaktorba betöltöttünk 291 g, etil-acetátból frissen átkristályosított L(-) laktidot, 8,2 ml vákuumban ledesztillált etilén-glikolt és 0,51 g ón-oktanoátot. Ezután a reaktorban 0,02 kPa nyomásnál kisebb nyomást létesítettünk, majd tartalmát 120°C-on melegítettük 48 órán át.

A reaktort lehűtöttük, és a reakcióterméket 500 ml diklór-metánban oldottuk, majd ezt az oldatot tisztítás céljából erőteljes keverés mellett 65°C-os vízbe öntöttük. Az oldószer elpárologtattuk, majd a terméket vákuumban megszáritottuk, és így 268 g olyan terméket kaptunk, amelynek jel-

lemzői:

üvegesedési hőmérséklet: 30°C ,

olvadáspont: 78°C ,

Mn: 2010,

OH funkciós csoport tartalom: 0,97 ekvivalens/kg.

1.b/ Az ABA felépítésű diizocianát-híd elő- állítás

A és B egységeket tartalmazó, ABA felépítésű diizocianát-hídat állítottunk elő úgy, hogy 500 ml-es, keverővel és visszafolyatós kondenzátorral felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk 40 ml toluolt, 38,7 g (0,166 mól) (A1) általános képletű vegyületet - amelynek előállítási eljárását az US-A-4 088 670 számú szabadalmi leírás 8. példájában ismer-
tetik - és a reaktánsok 1 kg-jára számítva 10 mg platinát tartalmazó 2-etil-hexanolban oldott H_2PtCl_6 -t.

Az elegyet keverés mellett 75°C -ra melegítettük és toluolos oldatban 75 g, (B 1) általános képletű α,ω -dihidro-polimetil-fenil-sziloxánt adtunk hozzá 35 perc alatt /Mn = 900/.

Ezután az elegyet 4 óra alatt 90°C -ra melegítettük, majd a reakcióanyagot 120°C -on, csökkentett nyomáson (0,07 kPa) illóanyag-mentesítettük.

Igy olyan tiszta, szintelen folyadékot kaptunk, amelynek az izocianát funkciós csoportok alapján meghatározott Mn értéke 1515 g/mól (ez 1,32 izocianát funkciós csoport/kg értéknek felel meg).

1.c/ A kopolimer előállítása

100 ml-es, keverővel és visszafolyatós hűtővel ellátott üvegreaktorba betöltöttünk 15,2 g, 1.b/ példa szerinti

oligomert, 20,6 g l.a/ példa szerinti poliésztert és 45 ml o-diklór-benzolt.

Először a poliésztert töltöttük be az oldószer egy részével.

Az elegyet ezután addig kevertük és melegítettük, amíg homogén oldatot kaptunk, és ezután hozzáadtuk a maradék oldószerben előzetesen feloldott szilikonolajat. Ezt követően a reakció katalizálásához 18 mg di-n-butil-ón-dilaurátot adtunk hozzá és folytattuk a keverést 125°C-on, 5 óra 10 percen keresztül.

A detektálható izocianát funkciós csoportok meghatározását kémiai elemzéssel végeztük, és a reakciót az izocianát funkciós csoportok eltűnéséig folytattuk. Az oldószert forgó rendszerű elpárologtató berendezésben, 130°C-on és 0,133 kPa nyomáson párologtattuk el.

Az így kapott 34,35 g kopolimert 40 ml diklór-metánban újraoldottuk, majd 500 ml 3,5°C-ra hűtött hexánban kicsaptuk.

Ezután a kopolimert elválasztottuk, majd kemencében, 100°C-on, csökkentett nyomáson megszáritottuk.

A kapott, száraz terméket elporítottuk és így 30,8 g olyan finom poralaku anyagot kaptunk, amelyből préseléssel rideg és átlátszó szilárd anyag nyerhető.

A tisztított kopolimer jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, c=3 g/dl): 0,17 dl/g;
- molekulatömeg (GPC kromatográffal, polisztirol kalibrálással):
 $M_n = 4620 \text{ g/mol}$,
 $M_w = 16\,400 \text{ g/mol}$,

- üvegesedési hőmérséklet (DSC eljárással, $10^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ sebességgel, 180°C -ra való első melegítés után): 30°C .

2. Példa

100 ml-es, keverővel és visszafolyatós hűtővel felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk:

- 10,3 g 1.a/ példa szerinti poliésztert;
- 5,4 g olyan (B 2) általános képletű, funkciós csoportokat tartalmazó polimetil-fenil-xiloszánt, amelynek hidroxil funkciós csoport tartalma 1,84 ekvivalens/kg;
- 1,7 g $\text{OCN}-(\text{CH}_2)_6\text{-NCO}$ képletű 1,6-diizocianáto-hexánt; és
- 25 ml o-diklór-benzolt.

Először a polilakton-diólt töltöttük be az oldószer egy részével.

Az így kapott elegyet olajfürdőben tartva addig kevertük, és melegítettük, amíg a poliészter teljesen feloldódott és homogén oldat képződött. Ezt követően a reaktorba betöltöttük a maradék oldószerrel előzetesen felhígított, funkciós csoportokat tartalmazó szilikonolajat és 1,6-diizocianáto-hexánt.

Végül betöltöttünk 12 mg dibutil-ón-dilaurát-katalizátort.

Az elegyet 6 óra 12 percen át kevertük 120°C -on, majd kémiai meghatározással ellenőriztük, hogy az elegy már nem tartalmaz izocianát funkciós csoportot.

Ezt követően forgórendszerű elpárologtatóban eltávolítottuk az oldószert (130°C , 0,133 kPa), és így 17,3 g rugalmas és átlátszó, majdnem szintelen anyagot kaptunk.

Az anyag jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, c = 3 g/dl) :
: 0,30 dl/g;
- molekulatömeg (GPC eljárással, polisztirol kalibrálással):
Mn: 4870 g/mól,
Mw: 38210 g/mól,
üvegesedési hőmérséklet (DSC-vel): 10 → 30°C;
- lágyulási hőmérséklet: 60 / 70°C (Kofler-pad);
- mechanikai jellemzők 20°C-on: a kopolimert öntőformába tettük és 80°C-on, 100 kPa nyomással préseltük. Így olyan 1 mm vastag öntött anyagot kaptunk, amelyből H₃-tipusu próbatesteket vágtunk ki.

Az anyag Instron 1 026 műszerrel, 9 H₃ próbatesten mért mechanikai tulajdonságai a következők:

- húzószilárdság: 1,17 ± 0,25 MPa,
- törésnél fellépő nyúlás: 360 ± 76 %.

3. Példa

100 ml-es, keverővel és visszafolyatós hűtővel felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk:

- 10,3 g 1.a/ példa szerinti poliésztert,
- 13,0 g olyan (B 3) általános képletű, funkciós csoportokat tartalmazó poli(dimetil-siloxán) oligomert, amelynek hidroxil funkciós csoport tartalma 0,77 ekvivalens/ kg;
- 1,7 g 1,6-diizocianáto-hexánt; és
- 27 ml o-diklór-benzolt.

Először a polilakton-diolt töltöttük be az oldószer egy részével.

Az elegyet olajfürdőben addig kevertük és melegítettük, amíg a poliészter feloldódott és homogén oldatot kaptunk.

Ezt követően a reaktorba betöltöttük az előzetesen összekevert és a maradék oldószerrel felhígított polisziloxán oligomert és diizocianátot.

Végül az elegyhez hozzáadtunk 12 mg dibutil-ón-dilaurátot (katalizátorként) és 120°C-on, 6 óra 15 percen át melegítettük, majd kémiai meghatározással ellenőriztük, hogy az elegy már nem tartalmaz izocianát funkciós csoportot.

Ezt követően forgó rendszerű elpárologtatóban eltávolítottuk az oldószer (130°C, 0,133 kPa) és így 22,4 g nagyon rugalmas (elasztomer) átlátszatlan, enyhén színes anyagot kaptunk.

Az anyag jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, $c = 3 \text{ g/dl}$):
: 0,33 dl/g;
- molekulatömeg (GPC elemzéssel, polisztirol kalibrálással):
Mn : 4330 g/mól,
Mw : 44770 g/mól,
- lágyulási hőmérséklet: közel 60°C (Kofler-padon).

4. Példa

100 ml-es, keverővel és visszafolyató hűtővel felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk:

- 15,79 g, 1.a/ példa szerinti poliésztert,
- 8,25 g olyan (B 2) általános képletű, funkciós csoportokat tartalmazó poli(metil-fenil-sziloxán)-t, amelynek hidroxil

funkciós csoport tartalma 1,82 ekvivalens/kg;

- 2,55 g 1,6-diizocianáto-hexánt; és
- 30 g orto-diklór-benzolt.

A reaktorba először a poliésztert töltöttük be az oldószer egy részével.

A kapott elegyet termosztált olajfürdőben kevertük, és melegítettük, míg homogén oldatot kaptunk.

A reaktorba ezután betöltöttük az előre összekevert és a maradék oldószerrel hígított, funkciós csoportokat tartalmazó polixiloxán- és 1,6-diizocianáto-hexán-elegyet.

Végül a reakcióelegy 110°C-os reakcióhőmérsékletén betöltöttünk 0,0132 g dibutil-ón-dilaurát-katalizátort.

A reakció előrehaladását az izocianát funkciós csoportok meghatározásával követtük.

A reakcióelegyet 120°C-on melegítettük 2 órán át, majd forgó rendszerű elpárolgató berendezésben, 130 - 140°C-on, 0,133 kPa nyomáson eltávolítottuk belőle az oldószert.

A kapott reakcióterméket diklór-metánban oldottuk, hexánban kicsapattuk, majd kemencében 15 órán át szárítottuk.

Igy 21,0 g, átlátszó, hőre lágyuló (majdnem merev) enyhén színes anyagot kaptunk.

Az anyag jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, c = 1,5 g/dl):
: 0,49 dl/g;
- molekulatömeg (GPC-vel, polisztirol kalibrálással):

Mn : 7550 g/mól;

Mw : 61720 g/mól;

- lágyulási hőmérséklet: $60 - 70^{\circ}\text{C}$ (Kofler-padon);
- mechanikai tulajdonságok 20°C -on: a terméket öntőformába tettük, és 170°C -on, 80 MPa nyomással préseltük.

Igy olyan 0,5 mm-es öntött anyagot kaptunk, amelyből H_3 -tipusu próbatesteket vágunk ki. A termék Instron 1 026 készülékkel meghatározott mechanikai tulajdonságai a következők:

- húzószilárdság: 9,7 MPa,
- törésnél mért nyulás: 87 %.

5. Példa

100 ml-es keverővel és visszafolyató hűtővel felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk:

- 6,27 g, 1.a/ példa szerinti poliésztert;
- 13,21 g olyan (B 2) általános képletű, funkciós csoportokat tartalmazó poli(metil-fenil-sziloxán) oligomert, amelynek hidroxil funkciós csoport tartalma 1,82 ekvivalens/kg;
- 2,55 g 1,6-diizocianát-hexánt; és
- 25 g orto-diklór-benzolt.

A reaktorba először a poliésztert töltöttük be az oldószer egy részével.

A kapott elegyet termosztált olajfürdőben kevertük és melegítettük, míg homogén oldatot kaptunk.

A reaktorba ezután betöltöttük az előre összekevert és a maradék oldószerrel hígított, funkciós csoportokat tartalmazó polixiloxán- és 1,6-diizocianáto-hexán-elegyet.

Végül a reakcióelegy 110°C -os hőmérsékletén betöltöttünk 0,01 g dibutil-ón-dilaurát-katalizátort.

A reakció előrehaladását az izocianát funkciós csoportok meghatározásával követtük.

Az így kapott reakcióelegyet 120°C-on, 1 óra 30 percen át kevertük, majd forgó rendszerű elpárologtatóban, 130-140°C-on, 0,133 kPa nyomáson eltávolítottuk belőle az oldószert.

A kapott reakcióterméket ismét feloldottuk 25 ml diklór-metánban, majd 250 ml hexánban erőteljes keverés mellett kicsapattuk.

Az így kapott kopolimert kemencében, csökkentett nyomáson (13,3 kPa) és 50°C hőmérsékleten megszárítottuk.

Igy 19,9 g nagyon rugalmas, hőre lágyuló, átlátszó és enyhén színes, száraz terméket kaptunk.

A termék jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, $c = 1,5 \text{ g/dl}$):
: 0,27 dl/g;

- molekulatömeg =GPC-vel, polisztirol kalibrálással):

M_n : 7570 g/mól;

M_w : 33890 g/mól;

- mechanikai tulajdonságok 20°C-on: a terméket öntőformába tettük, és 150°C-on, 80 MPa nyomással préseltük. Így olyan 0,8 mm vastag öntött anyagot kaptunk, amelyből H₃-tipusu próbatesteket vágtunk ki.

A termék Instron 1026 berendezéssel meghatározott mechanikai tulajdonságai a következők:

- huzószilárdság: 0,4 MPa,

- törésnél mért nyulás: 1375 %.

6. Példa

Megismételtük az 5. példában ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy a reaktorba a következő anyagokat töltöttük be:

- polilakton-diol: 10,75 g;
- izocianát funkciós csoportokat tartalmazó poli(metil-fenil-sziloxán): 10,88 g;
- 1,6-diizocianáto-hexán: 2,55 g;
- orto-diklór-benzol: 30 g; és
- dibutil-ón-dilaurát-katalizátor: 0,012 g.

Igy 22,2 g hexánból kicsapatott száraz terméket kaptunk.

A termék jellemzői az 5. példa szerinti körülmények között mérve:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, $c = 1,5$ g/dl) :
: 0,30 dl/g;
- molekulatömeg =GPC-vel, polisztirol kalibrálással) :
Mn : 7610 g/mól;
Mw : 36660 g/mól;
- mechanikai tulajdonságok 20°C-on : a terméket öntőformába tettük, és 170°C-on, 80 MPa nyomással préseltük. Így olyan 0,5 mm vastag öntött anyagot kaptunk, amelyből H₃-tipusu próbatesteket vágunk ki.

A termék Instron 1026 berendezéssel mért mechanikai tulajdonságai a következők:

- húzószilárdság: 7,5 MPa;
- törésnél mért nyulás: 212 %.

7. Példa

7.a/ Bisz(α, ω -vinil)-poliészter előállítás

1 literes reaktorba betöltöttünk 165 g, 1.a/ példa szerinti eljárással előállított poliésztert, 450 g toluolt és 56 g allil-izocianátot.

A reakcióelegyet 70°C-on melegítettük 2 óra 30 per-
cen át, majd az oldószer és a feleslegben lévő allil-izocia-
nát eltávolítására visszafolyatás mellett melegítettük.

A kapott, 180 g polimert feloldottuk diklór-metán-
ban, majd n-hexánban kicsaptuk és vákuumban szárítottuk.

7.b/ Blokk-kopolimer előállítás

Csepegtető tölcsérbe 200 g toluolban oldott,
35,3 g (8 a) általános képletű α, ω -dihidro-polisziloxánt
tettünk.

1 literes reaktorba betöltöttünk 25 g, 7.a/ példa
szerinti bisz(α, ω -vinil)-poliésztert, 200 g toluolt és
49 mg platinafémet tartalmazó platinakatalizátort (H_2PtCl_6).

A reaktorban lévő oldatot a toluol visszafolyatási
hőmérsékletére melegítettük és t idő alatt hozzácsepegtettük
a csepegtető tölcsér tartalmát.

Az SiH funkciós csoportok reakció folyamán való el-
tűnését infravörös (IR) spektroszkópiás elemzéssel követtük
(a jellemző abszorpciós sáv: 2100 cm^{-1}).

A reakciót az SiH funkciós csoportok koncentráció-
jának állandósulásakor fejeztük be.

Ezt követően a reakcióelegyből forgó rendszerű elpá-
rologtató berendezésben 80°C-on és 0,133 kPa nyomáson eltávo-
litottuk a toluolt.

Az így kapott 60 g blokk-kopolimert feloldottuk 600 ml tetrahidrofuránban, majd 5000 ml desztillált vízben kicsaptuk.

A kopolimert elválasztottuk, majd kemencében 100°C-on, csökkentett nyomáson megszáritottuk.

A száraz terméket finom porrá dörzsöltük szét.

A termék jellemzői a következők:

- M_n = 25100 g/mól,
- I_p = 2,2.

8. - 11. Példák

Megismételtük a 7. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy változtattuk a platinakatalizátor Q mennyiségét (mg) és a reakcióidőt (óra és perc).

A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze:

1. táblázat

Példa	Q (mg)	t (óra, perc)	M_n (g/mól)	I_p
7.b/	49	30 perc	25100	2,2
8	21	30 perc	20600	1,7
9	12	1 óra	15000	1,85
10	6	4 óra	11000	1,6
11	6	25 óra	14800	1,7

12. Példa

Szilikon-lakton (A) kopolimer előállítás

100 ml-es, keverővel és kondenzátorral felszerelt üvegreaktorba betöltöttünk:

- 16,84 g olyan, funkciós csoportokat tartalmazó, (5 b) általános képletű polilaktont, amelynek jellemzői a következők:
üvegesedési hőmérséklet: 15°C ,
 $M_n = 2000$,
hidroxil funkciós csoporttartalom: 0,95 ekvivalens/kg;
- 10 g funkciós csoportokat tartalmazó (4 a) általános képletű poli(dimetil-sziloxán)-t, amelynek hidroxil funkciós csoporttartalma 1,6 ekvivalens/kg;
- 2,7 g 1,6-diizocianáto-hexánt; és
- 30 ml o-diklór-benzolt.

Először a polilakton-diolt töltöttük be az oldószer egy részével. Az elegyet addig kevertük és melegítettük olajfürdőn, amíg a poliészter feloldódott és homogén oldat keletkezett.

Ezután az előre összekevert és a maradék oldószerrel hígított polisziloxán oligomert és diizocianátot adtunk a reaktorba.

Végül betöltöttünk 12 mg dibutil-ón-dilaurát katalizátort és a reakcióelegy 120°C -on, 4 óra 30 percig kevertük, majd kémiai meghatározással ellenőriztük, hogy az elegy már nem tartalmaz izocianát funkciós csoportot.

Ezt követően forgó rendszerű elpárologtatóban eltávolítottuk az oldószert (130°C , 0,133 kPa) és így 28,2 g nagyon rugalmas (elasztomer), átlátszó enyhén sárga anyagot

kaptunk. Az így kapott terméket 30 ml metilén-kloridban oldottuk és a polimert 300 ml hexánban, 10°C-on kicsapattuk.

Az így kapott polimert kinyertük, majd forgó rendszerű elpárologtató berendezésben megszáritottuk (35°C, 0,133 kPa). Így 24,6 g kopolimert kaptunk.

A termék jellemzői:

- belső viszkozitás (kloroformban, 25°C-on, c = 3 g/dl) :
: 0,21 dl/g;
- molekulatömeg (GPC eljárással, polisztirol kalibrálással):

Mn = 6000 g/mól,

Mw = 22000 g/mól,

üvegesedési hőmérséklet (T_{g1}) = -120°C,

üvegesedési hőmérséklet (T_{g2}) = +15°C.

(A T_{g1} a szilikon részre, a T_{g2} a lakton részre vonatkozik.)

13. Példa

Ketoprofen kibocsájtás vizsgálat

A Ketoprofén márkanevű termék szabályozott kibocsájtás vizsgálatát a következőképpen végeztük.

Először 25 ml kloroformban feloldottunk

1,7 g Ketoprofént és

4,1 g 12. példa szerinti kopolimert, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot vákuumban megszáritottuk.

A terméket ezután 70°C-on hőkezeltük és így 1,5 mm vastag filmet kaptunk. Az így kapott terméket egy 37°C-on termosztált, 1 liter, következő összetételű puffer oldatot tartalmazó edénybe tettük:

- KH_2PO_4 : 6,8 g,
- H_2O : 1000 g,
- NaOH oldat (4 N) pH=7 értékig, majd

enyhén kevertük.

A Ketoprofen eluciós kinetikáját ultraviola meghatározással mértük (261 nm hullámhosszon).

Az így kapott eredményeket az 1. ábrán ábrázoljuk. Az ábrán látható, hogy a Ketoprofen 15 napig szabályozott diffúziós kibocsájtást mutatott, majd a maradék hatóanyag a kopolimer eróziója után távozott.

A 13. példában kapott eredményeket az 1. ábra 1 görbájével ábrázoljuk.

14. Példa

Ketoprofen kibocsájtás vizsgálata

Megismételtük a 13. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert a következő tulajdonságú amorf DL-PLA polilaktonnal helyettesítettük:

$M_n = 18.300$,

$M_w = 39\,800$,

üvegesedési hőmérséklet: 45°C .

Az 1. példa szerinti eljárással előállított Ketoprofen készítmény kibocsájtási tulajdonságait az 1. ábrán rajzoljuk fel. Az ábrán látható, hogy a Ketoprofen a kezdetben lassu kibocsájtást mutat (latens periódus), amely a polilakton erózió következtében 15 nap után felgyorsul.

A 13. példában kapott eredményeket az 1. ábra 2. görbájével ábrázoljuk.

Ebben a kísérletben a 13. példában kapott eredményekkel ellentétben nem tapasztaltunk szabályozott diffúziós kibocsájtást.

15. Példa

Ketoprofen kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 13. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert platina jelenlétében poliaddíciós reakcióval térhálósodó, Rhone-Poulenc gyártmányu Rhodorsil RTV 141 márkanévű szilikon elasztomerrel helyettesítettük.

A Ketoprofen jelenléte megakadályozza, hogy a szilikon néhány óra alatt, 100°C -on térhálósodjon és ezáltal szilárd termék képződjön.

A 13., 14. és 15. példák eredményeinek összehasonlítása azt mutatja, hogy az (A) kopolimer alkalmazásával mind a szilikon (a Ketoprofen diffúziója), mind a polilakton (az anyag eróziója) előnyös tulajdonságai érvényesülhetnek, és a szilikon térhálósodásával és a DL-PLA polilakton latens periódusával járó hátrányok kiküszöbölhetők.

16. Példa

Nicergolin kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 13. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy a Ketoprofént Nicergolinnel helyettesítettük és így 1,5 mm-es filmet kaptunk.

A film 200 g-ját 37°C -os, következő összetételű puffer oldatot tartalmazó, termosztált edénybe tettük:

- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 8,05 g
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,03 g
- H_2O 1000 g
- 4N NaOH oldat pH = 6,5-ig,

és enyhén kevertük.

A Nicergolin kibocsájtási kinetikáját 288 nm hullámhosszon mért ultraibolya elemzéssel határoztuk meg.

A kapott eredményeket a 2. ábra 3. görbájével ábrázoljuk. A 3. görbén látható, hogy a Nicergolin kibocsájtás 70 napig tart, a kibocsájtás láthatóan állandó sebességű, és a 70 nap alatt befejeződik.

17. Példa

Nicergolin kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 16. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert a következő tulajdonságu amorf DL-PLA polilaktonnal helyettesítettük:

- $M_n = 29800$,
- $M_w = 84700$ és
- üvegesedési hőmérséklet: 45°C .

A Nicergolin eluciót a 16. példában ismertetett körülmények között vizsgáltuk és a kapott eredményeket a 2. ábra 4. görbájével ábrázoljuk. Látható, hogy Nicergolin kibocsájtás a 21 napos latens időszak alatt alig volt, és ugyanez jellemző a DL-PLA egész bomlási folyamata alatt. A DL-PLA lebomlás után a Nicergolin kibocsájtás sokkal gyorsabb lett.

18. Példa

Nicergolin kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 17. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert platina jelenlétében poliaddíciós reakcióval térhálósodó, Rohe-Poulenc gyártmányú Rhodorsil RTV 141 márkanévű szilikon elasztomerrel helyettesítettük.

Az RTV 141 térhálósodása 120°C -on 1 óra alatt végbement és az 1,5 mm-es film képződéshez további kezelés nem kellett.

A Nicergolin eluciót a 16. példában ismertetett körülmények között végeztük, és a kapott eredményeket a 2. ábra 5. görbéjével ábrázoljuk. Az eredményekből látható, hogy a Nicergolin kibocsájtás 70 nap alatt egyenletes, de lassu volt.

A 16., 17. és 18. példák eredményeit összehasonlítva azt látjuk, hogy az (A) kopolimer a hatóanyag teljes kibocsájtását teszi lehetővé, és a kibocsájtás sebessége sokkal nagyobb, mint a tiszta szilikon elasztomer alkalmazása esetén.

Emellett az (A) kopolimer alkalmazásával elkerüljük a DL-PLA alkalmazásakor fellépő latens periódust.

19. Példa

Bovalbumin (BSA) kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 13. példa szerinti eljárást azzal a különbséggel, hogy a Ketoprofent őrölt BSA-val helyettesítettük. A BSA átlagos szemcseátmérője $35\text{ }\mu\text{m}$ volt. A polimerizálás 70°C -on végzett lefolytatása után kapott filmet

olyan 37°C-os edényben termosztáltuk, amely 500 ml, következő összetételű puffer oldatot tartalmazott:

- viz: 1000 g
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$: 8,05 g
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: 2,03 g
- NaOH oldat, 4N : pH=7-ig.

A termosztálást enyhe keverés mellett végeztük.

A BSA kibocsájtás kinetikáját 278 nm hullámhosszon mért ultraibolya elemzéssel határoztuk meg.

A kapott eredményeket a 3. ábra 6. görbéjével ábrázoljuk. A görbén látható, hogy a BSA kibocsájtás 80 %-a néhány nap alatt lezajlott.

20. példa

BSA kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 19. példában ismertetett eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert egy a következő tulajdonságu, amorf DL-PLA polilaktonnal helyettesítettük:

- $M_n = 29800$
- $M_w = 84700$.

A BSA Eluciós vizsgálat a 19. példában ismertetett eljárással végeztük, és a kapott eredményeket a 3. ábra 4. görbéjével ábrázoljuk. A görbén látható, hogy a BSA kibocsájtás gyorsan, 6 nap alatt lezajlott. A kapott kibocsájtási profil az (A) kopolimeréhez hasonló.

21. Példa

BSA kibocsájtás vizsgálat

Megismételtük a 19. példában ismertetett eljárást azzal a különbséggel, hogy az (A) kopolimert a 18. példában alkalmazott szilikon elasztomerrel helyettesítettük.

A térhálósodás 120°C -on, 1 óra alatt végbement.

A BSA 19. példában ismertetett eljárással végzett eluciós vizsgálatának 3. ábra 8. görbájén ábrázolt eredményei azt mutatják, hogy BSA kibocsájtás nem volt. Valójában a nagy molekulájú (molekulatömeg = 63 000) BSA képes átdiffundálni a térhálósodott szilikon elasztomerén.

A 19., 20. és 21. példák eredményeinek összehasonlítása azt mutatja, hogy az (A) kopolimer a térhálós szilikon elasztomerrel ellentétben kibocsájtja a BSA-típusú makromolekulákat. A kibocsájtási profil a kereskedelmi lakton oldattal kapott anyag kibocsájtási profiljához hasonló.

22. Példa

Ketoprofen kibocsájtás vizsgálat polisziloxán poli(L-laktonsav) multiblokk hőre lágyuló kopolimerből előállított membrán alkalmazásával

1/ A kopolimer előállítása

α, ω -hidroxilezett-poli(L-lakton)oligomert állítottunk elő a következő eljárással:

1 liter térfogatu, keverővel és visszafolyató kondenzátorral felszerelt és nitrogénnel öblített reaktorba betöltöttünk:

- 288 g, kristályos L-lakton dimert,
- 9 g desztillált etilén-glikolt,
- 500 ml desztillált toluolt, és
- 0,5 g ón-oktoátot.

Az így kapott elegyet enyhe visszafolyatás és keverés mellett melegítettük 5 órán át, majd csökkentett nyomáson 80 - 90°C-on, forgó rendszerű bepárolóban bepároltuk.

Az elegyet ezután 150 ml kloforommal higitottuk, és az oldatot 2 liter, ionmentes vízben, 65°C-on kicsapattuk. A csapadékot leszűrtük, majd egy éjszakán át, 45°C-on, csökkentett nyomáson szárítottuk. Így 297 g, fehér, szilárd anyagot kaptunk.

A termék jellemzői:

- az összes OH funkciós csoport tartalom: 124,8 milliekvivalens/100 g;
- a CO₂H funkciós csoport tartalom: 7,6 milliekvivalens/100 g,

A kopolimer előállítását a következőképpen végeztük: 500 ml térfogatu, keverővel, visszafolyató kondenzátorral és csepegtető tölcserrel felszerelt, háromnyaku üveglombikba töltöttünk:

- 130 g, fentiekben ismertetett poli(L-lakton) oligomert,
- 94,7 g, 161 milliekvivalens/100 g OH csoportot tartalmazó α,ω -hidroxi-propilezett-poli(dimetil-sziloxán) oligomert,
- 25,62 g 1,6-hexán-diizocianátot és
- 230 ml orto-diklór-benzolt.

Az elegyet keverés mellett melegítettük, majd körülbelül 110°C-on 0,125 ml Stavisor 1200 SN katalizátort adtunk hozzá.

Ezután keverés mellett, 120°C -on folytattuk a melegítést 6 órán át. Az oldószer egy részét forgó rendszerű elpárolgató berendezésben, $120 - 130^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten és 260 Pa nyomáson párologtattuk el. Az így kapott maradékot 250 ml 1,2-diklór-etánnal hígítottuk, és az oldatot 3 l hexánban kicsaptuk. A csapadékot kemencében, csökkentett nyomáson szárítottuk és így 233,6 g fehér, szilárd anyagot kaptunk.

A termék géláteresztő kromatográfiás vizsgálattal (GPC) meghatározott jellemzői:

- $M_n = 12250 \text{ g/mol}$;
- $M_w = 37990 \text{ g/mol}$ (polisztirol kalibrálás).

a/ Rétegeképző körülmények :

a rétegeképzést Wurster-rendszerrel felszerelt, Uni-Glatt-típusú, fluidizált ágyas berendezésben végeztük.

A következőkben ismertetésre kerülő eljárással 350 g Ketoprofen készítményt állítottunk elő.

Kiindulási anyagok:

- Avicel PH 101, FMC (Amerikai Egyesült Államok),
- Courlose, Courtaulds Acetate Ltd. (Nagy-Britannia),
- Ketoprofen B.Ő., Rhone-Poulenc Ltd. (Nagy-Britannia).

A granulátum készítményt extrúziós-szféronizáló eljárással állítottuk elő. 3 kg Ketoprofent egy Hobart rendszerű, bolygókerékes keverőben az 1. sebességi fokozattal, 965,6 g Avicel PH 101 anyaggal kevertük össze. Az így kapott porkeveréket 2363 g, 1,5 tömeg %-os Courlose oldattal granuláltuk, 2 percig. A nedves tömeget a Russel Finex által forgalmazott, Fuji Pandal AXDCS-700 berendezéssel extrudáltuk. A készülék 1 mm átmérőjű lyukakkal ellátott, 1 mm vastag

rácossal volt felszerelve. A hengeres extrudált testekből 7P Caleva szféronizáló berendezésben 3 perc alatt, 500 fordulat/perc sebességgel gömbalaku granulátumokat állítottunk elő. Az így kapott granulátumot Fritsch Sieve Analyser típusu szitaberendezésben osztályoztuk, és a továbbfeldolgozásra a 800 - 1400 μ m szemcseméretű terméket alkalmaztuk.

A berendezésbe betöltöttünk 350 g Ketoprofen mini-granulátumot, és ezt következő összetételű oldattal permeteztük be:

- 39 g polisziloxán--poli(L-lakton) kopolimer,
- 707 ml 1,2-diklór-etán (Prolabo-Rectapur).

A permetezést a következő körülmények között végeztük:

- a fluidizáló levegő áramlási sebessége: 72 m³/óra,
- a fluidizáló levegő hőmérséklete: 40°C,
- a permetező levegő nyomása: 1,5 kPa,
- a permetező levegő hőmérséklete: szobahőmérséklet,
- a bevonó oldat áramlási sebessége: 3 ml/perc.

A berendezésből a 3,6 - 10 tömeg % bevonóanyag tömeg eléréséhez szükséges, előre meghatározott permetező periódus elteltével különböző mintákat vettünk (A, B és C vizsgálat).

b/ A Ketoprofen kibocsájtás kinetikája
puffer közegben, 37°C-on (pH = 6,6, 37°C-on)

A fentiekben ismertetett mintákat a következő kibocsájtás vizsgálatnak vetettük alá:

A vizsgálat ismertetése.

1 literes, keverővel felszerelt, 37°C-os vízzel termosztált, üvegreaktorba betöltöttünk 6 g granulátumot 1 liter, (pH = 6,6) oldatot és melegítettük.

Az alkalmazott pufferoldatot a következőképpen készítettük:

- 68 g kálium-dihidrogén-foszfátot (KH_2PO_4) feloldottunk 10 l ionmentes vízben, majd
- az oldat pH-ját 1N nátrium-hidroxid oldattal 6,6-ra állítottuk.

A Ketoprofen kinetikus görbáját a termékből elkészített szuszpenzió folyadék fázisának ultraibolya és látható spektrofotométeres elemzésével kapott eredményekből vettük fel. Az elemzést Philips gyártmányu, Pye Unicam PU 8600 típusu spektrofotométerrel végeztük 260 nm hullámhosszon.

A granulált szuszpenziót 300 fordulat/perc sebességgel kevertük.

Vizsgálatunk eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. Táblázat

Ketoprofen bevonat kinetikus vizsgálata

Kinetikus vizsgálat: pH = 6,6; 37°C.

A kibocsájtott Ketoprofen %-os értéke:

Granulátum bevonat mennyiség	Bevonat nélkül 0	A	B	C
		1,5 %	4,6 %	9,2 %
30 perc	42,0 %			
1 óra	55,0 %	7,5 %	3,9 %	2,5 %
2 óra	70,5 %	14,2 %	8,3 %	4,8 %
3 óra	80,0 %	21,1 %	12,4 %	7,1 %
4 óra	85,0 %	28,1 %	15,6 %	10,0 %
5 óra		32,6 %	21,4 %	11,9 %
6 óra		37,6 %	24,3 %	14,1 %
7 óra	96,0 %	43,2 %	28,2 %	16,8 %
8 óra		47,6 %	32,6 %	18,8 %
16 óra		73,7 %	54,4 %	38,5 %
18 óra		79,3 %	58,9 %	43,5 %
20 óra		82,1 %	62,8 %	46,7 %
22 óra		87,6 %	67,5 %	51,0 %
24 óra		89,7 %	70,7 %	52,5 %
26 óra		92,8 %	77,3 %	55,6 %
28 óra		94,0 %	78,6 %	58,8 %
30 óra		94,0 %	81,2 %	62,0 %
32 óra		94,0 %	84,2 %	63,9 %
40 óra		98,5 %	89,9 %	75,8 %
42 óra			90,5 %	
44 óra			92,3 %	
46 óra			94,1 %	
48 óra			94,6 %	
50 óra			93,7 %	
52 óra			96,7 %	
54 óra				

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1 / Eljárás diorgano-polisziloxán--poliészter

blokk-kopolimerek - amelyek 1-99 tömeg % (1) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkokból és 99-1 tömeg % (2) általános poliészter képletű blokkokból épülnek fel - előállítására, a képletekben

R jelentése egymástól függetlenül egy vegyértékű szerves csoport;

Y jelentése a szilíciumatomhoz SiC kötéson keresztül kapcsolódó, két vegyértékű szerves csoport;

Z jelentése két vegyértékű, $-CH_2-W-CH_2-$ általános képletű csoport, amelyben

W jelentése 1-8 szénatomos, egy kovalens kötést tartalmazó, lineáris, elágazó láncu vagy gyűrűs, két vegyértékű szénhidrogéncsoport;

m értéke 1 és 500 közé eső szám,

$p_1, p_2, r_1,$ és r_2 0 és 10 000 közé eső szám, azzal a feltétellel, hogy $r_1+r_2+p_1+p_2$ összege nagyobb, mint 1, és kisebb, mint 10 000,

és az (1) és (2) általános képletű blokkokat (3) általános képletű hidak kapcsolják össze

- a (3) általános képletben

B jelentése két vegyértékű, szerves csoport vagy szerves szilikoncsoport, amely adott esetben (1b) általános képletű diorgano-polisziloxán-blokkot tartalmaz; az (1b) általános képletben

R^1 jelentése és n értéke azonos a fentiekben meghatározott R jelentésével, illetve m értékével;

az m , R és R' , m és n jelentése, illetve értéke egymástól független lehet,

az z a l j e l l e m e z v e , hogy

a/ (4) általános képletű diorgano-polisziloxán oligomert - a képletben

Y jelentése egymástól függetlenül a szilíciumatomhoz SiC kötésen keresztül kapcsolódó két vegyértékű szerves csoport; és

R jelentése és m értéke azonos a fentiekben meghatározottakkal -

b/ (5) általános képletű poliészter oligomert - a képletben

Z jelentése és p_1 , p_2 , r_1 és r_2 értéke azonos a (2) általános képletű vegyületnél meghatározottakkal - és

c/ $O = C = N - B - N = C = O$ (6) általános képletű diizocianáto-vegyületet - a képletben

B jelentése adott esetben (1b) általános képletű tömböt magában foglaló, két vegyértékű szerves csoport vagy szerves szilíciumcsoport -

reagáltatunk.

2/ Eljárás olyan 1. igénypont szerinti kopolimer előállítására, amelynek képletében

R jelentése metilcsoport,

W jelentése kovalens kötés;

és a kopolimer 10 - 90 tömeg % diorgano-polisziloxán-blokkból és 90 - 10 tömeg % poliészter-blokkból épül fel; és az

$r_1+r_2+p_1+p_2$ értéke 10-200, az z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3/ Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás B helyében (1b) általános képletű blokkot tartalmazó (3) általános képletű hidakkal összekapcsolt, csak (2) általános képletű blokkokból felépülő kopolimerek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az első lépésben (5) általános képletű poliészter oligomert, előnyösen valamilyen szerves oldószerben, ónkatalizátor - amely lehet dibutil-ón-dilaurát - jelenlétében, mólfeleslegben lévő, izocianátcsoportot tartalmazó vegyülettel, előnyösen (7) általános képletű olefinvegyülettel reagáltatunk - a (7) általános képletben

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
E jelentése olefinszerű telítetlen kötésekől mentes,
1-20 szénatomos és legalább egy oxigén- vagy szilícium-
-heteroatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport -

majd a második lépésben az első lépésben kapott (bisz- α, ω -vinil)-poliészter oligomert katalitikusan hatásos mennyiségű hidroszililező katalizátor - előnyösen platinakatalizátor - jelenlétében annyi (8) általános képletű diorgano-polisziloxánnal reagáltatunk, hogy a SiH és $CH_2=C(R^2)$ csoportok mólaránya 0,9 - 1,5

legyen - a (8) általános képletben R^1 jelentése és n értéke azonos az (1b) általános képletű csoportnál, az 1. igénypont tárgyi körében meghatározottakkal.

4/ Eljárás a 3. igénypont szerinti blokk-kopolimer előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az első lépésben (5) általános képletű poliészter oligomert előnyösen valamilyen szerves oldószerben, ónkatalizátor - amely

lehet dibutil-ón-dilaurát - jelenlétében, mólfeleslegben lévő, izocianátcsoporthoz tartalmazó vegyülettel, előnyösen (7) általános képletű ^{olefin} vegyülettel reagáltatunk - a (7) általános képletben

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése olefinszerű telítetlen kötésektől mentes,

1-20 szénatomos és legalább egy oxigén- vagy szilícium-heteroatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport -

majd a második lépésben az első lépésben kapott (bisz- α, ω -

-vinil)-poliészter oligomert katalitikusan hatásos mennyiségű

hidroszililező katalizátor - előnyösen platinakatalizátor -

jelenlétében annyi, (8) általános képletű diorgano-polisziloxánnal reagáltatunk, hogy a SiH és $CH_2=C-\overset{1}{R^2}_2$ csoportok molaránya 0,9 -

-1,5 legyen - a (8) általános képletben R^1 jelentése és n értéke azonos az (1b) általános képletű csoportnál, az 1. igénypont tárgyi körében meghatározottakkal.

5/ A 4. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy (7) általános képletű vegyületként $CH_2=CH-CH_2-NCO$ allil-izocianátot alkalmazunk.

6/ Eljárás hatóanyagot tartalmazó hidrolitikusan degradálható tárgyak előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamilyen hatóanyagot az 1. igénypont szerinti eljárással előállított kopolimerrel diszpergálunk vagy kapszulázunk.

7/ Hidrolitikusan degradálható tárgyak, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy legalább egy 1-3. igénypont szerinti eljárással előállított kopolimert tartalmaznak.

8/ A 7. igénypont szerinti hidrolitikusan degradálható tárgyak, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamilyen hatóanyagot is tartalmaznak.

9/ A 7. igénypont szerinti tárgyak, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyag kapszulázó anyagként kopolimert tartalmaznak.

10/ A 7. igénypont szerinti tárgyak, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a hatóanyagot kopolimerben diszpergálva tartalmazzák.

11/ A 7-10. igénypontok szerinti tárgyak, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként valamilyen gyógyászati hatóanyagot, növényvédőszert, növénycsirát, növénymagot vagy valamilyen katalizátort vagy kozmetikai terméket tartalmaznak.

A meghatalmazott:

47 oldal + 4 a/b

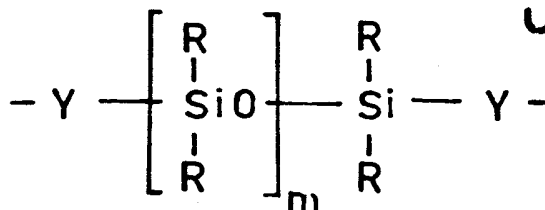
ke

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
5.

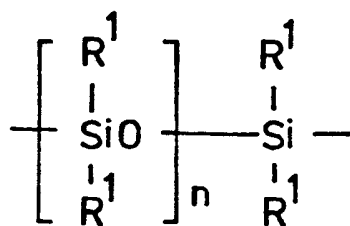
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-53920-

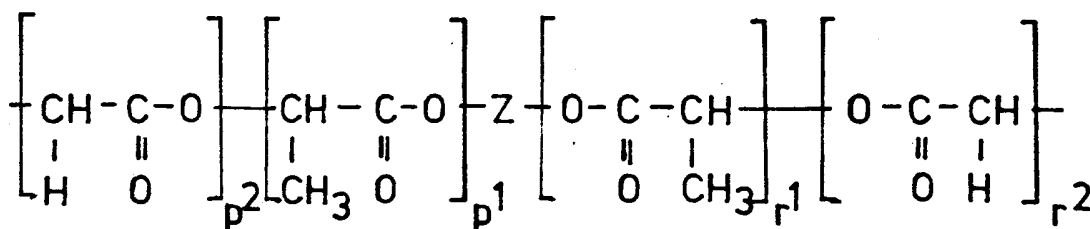
28612



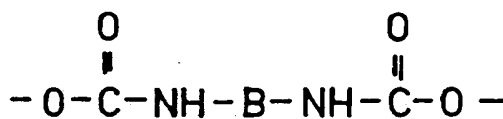
(1)



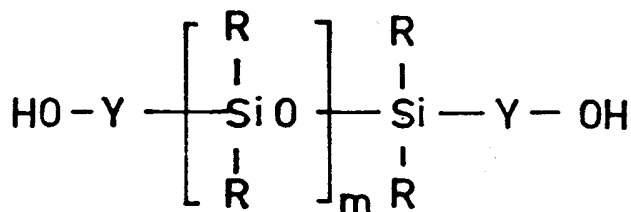
(1b)



(2)



(3)



(4)

