

ÖZET

ORTA ZİNCİR UZUNLUĞUNDA YAĞ ASİTLERİ TRİGLİSERİDLERİNİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK YÖNTEM

5

Mevcut buluş, kısmi vakum altında katalizör varlığında prekürsör serbest yağ asidinin ve gliserolün reaksiyonunu içeren orta zincir uzunluğunda monokarboksilik yağ asitlerinin gliserol esterlerinin (trigliseritlerinin) hazırlanmasıyla ilgilidir.

10

Söz konusu proses, tercihen tungsten, molibden, kalsiyum, çinko, krom veya magnezyum oksit ya da klorür gibi bir metal katalizör kullanır. Mevcut buluşa uygun yöntem, yüksek verimde ve yüksek saflıkta (>%99.5) nihai trigliserit hazırlığına olanak verir. Mevcut buluş, solvent olmadan trigliseritlerin oluşumuna olanak

15

verir. Ayrıca yöntemle göre elde edilen trigliserid ve trigliseridi ihtiva eden farmasötik bileşim, eksipiyan ve etkin bileşen ihtiva etmesi de tasarlanmıştır.

İSTEMLER

1. Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin trigliseridinin hazırlanmasına yönelik olarak
 - 5 a) orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6 ila 12 karbon zinciri içerdiği, gliserolün üç molar eş değeriyle ya da söz konusu orta zincir uzunluklu yağ asitleri fazlalığıyla karıştırılması;
 - 10 b) adım (a)'daki karışımın divalent ya da trivalent metal katyon katalizörüyle reaksiyona alınması ve
 - c) 160°C veya daha yüksek sıcaklıkta kısmi vakum şartında trigliserid oluşturmaya yeterli süreyle ısıtma adımlarını
 - 15 içeren yöntem **olup, özelliği**; söz konusu kısmi vakumun 1 ila 20 mm Hg (133 ila 2666 Pa) olmasıdır.
2. İstem 1'e göre yöntem **olup, özelliği**; söz konusu gliserolün ilgili yağ asidi fazlasıyla karıştırılmasıdır.
- 20 3. İstem 1 veya 2'ye göre yöntem **olup, özelliği**; (c) adımındaki ısıtma sıcaklığının 175°C olması, opsiyonel olarak (c) ısıtma adımının 8 saat ile 24 saat arasında sürmesidir.
- 25 4. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; söz konusu kısmi vakumun 10 mm Hg (1333 Pa) olmasıdır.
5. İstem 1-4'ten herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**;
- 30 katalizörün tungsten oksit, tungsten klorür, tungsten karbonil, kalsiyum oksit, kalsiyum klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, çinko oksit, çinko klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, molibden oksit, molibden klorür, krom oksit ya da krom klorür olması, tercihen söz konusu

katalizörün kalsiyum oksit, tungsten oksit veya çinko oksit olmasıdır.

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6, 8, 10 veya 12 karbondan oluşan zincir içermesi, tercihen orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin 8 karbondan oluşan zincir içeren yağ asitleri ve 10 karbondan oluşan zincir içeren yağ asitleri ihtiva etmesidir.

7. Önceki istemlerden herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 8 ila 12 karbondan oluşan bir zincir içermesi ve ilaveten aşağıdaki adımları ihtiva etmesidir:

d) kısmi vakumun kaldırılması;

e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;

f) sıcak alkolün 60°C ile alkol kaynama noktası sıcaklığı arasında değişiklik gösterdiği bir alkolik solüsyon oluşturmak üzere sıcak alkol ekleme;

g) alkolik solüsyonun filtrelenmesi ve filtrelenmiş solüsyon elde edilmesi;

h) oluşan trigliseridin kristalizasyonuna yeterli süre boyunca filtre edilen solüsyonu 0°C ile 20°C arasında bir sıcaklıkta sağlama.

8. İstem 7'ye göre yöntem **olup, özelliği**; söz konusu sıcak alkolün etanol ve 80°C sıcaklığa sahip olması, opsiyonel olarak alkolün etanol ya da izopropanol olmasıdır.

9. İstem 7 ya da 8'e göre (h) adımı öncesinde filtrelenmiş solüsyona soğuk alkol eklenmesi adımını ihtiva eden yöntem **olup, özelliği**; söz konusu soğuk alkol sıcaklığının 0°C ila 5°C olması, opsiyonel olarak söz konusu alkolün etanol veya izopropanol olmasıdır.
10. İstem 7-9'dan herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; sıcaklığın en az 1 saat süreyle (h) adımıyla sağlanmasıdır.
11. İstem 1-6'dan herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6 ila 7 karbondan oluşan bir zincir içermesi ve ilaveten aşağıdaki adımları ihtiva etmesidir:
- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- f) organik solüsyon oluşturmak üzere trigliseridin çözünmesi için organik solvent eklenmesi;
- g) organik solüsyona sulu sodyum hidroksit solüsyonu eklenmesi;
- h) organik solüsyonun geri kazanılması ve sulu solüsyonun çıkarılması;
- i) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması;
- j) organik solüsyonun silika jelle filtrelenmesi;
- k) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması; ve
- l) organik solventin buharlaştırılması.

12. İstem 11'e göre yöntem **olup, özelliği**; organik solventin hekzan, diklorometan, etil asetat veya eter olması ve opsiyonel olarak kurutma ajanının magnezyum sülfat veya sodyum sülfat olmasıdır.

5

13. İstem 1 ila 10'dan herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; (a) adımının gliserolün söz konusu orta zincir uzunluğunda yağ asitlerine en az 3 molar denklikle karıştırılması, orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 8 ila 12 karbonlu bir zincir içermesi; (b) adımının, (a) adımındaki karışımın kalsiyum oksit, tungsten oksit ya da çinko oksitle reaksiyona alınmasını içermesi; (c) adımının 10 mm Hg (1333 pa) kısmi vakum koşulunda trigliserid oluşacak şekilde 175°C sıcaklığa kadar 22 saat süreyle ısıtmayı içermesi ve yöntemin, aşağıdaki adımları ihtiva etmesidir:

10

15

d) kısmi vakumun kaldırılması;

20

e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;

f) alkolik solüsyon oluşturmak üzere 80°C sıcaklıkta sıcak alkol ekleme;

25

g) alkolik solüsyonun filtrelenmesi ve filtrelenmiş solüsyon elde edilmesi; ve

h) filtrelenmiş solüsyonun 2 saat süreyle 0°C ila 5°C sıcaklıkta sağlanması.

30

14. İstem 1-6 ve 11-12'den herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; (a) adımının gliserolün söz konusu orta zincir uzunluğunda yağ asitlerine en az 3 molar denklikle karıştırılması, orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6 ila 7 karbonlu bir zincir içermesi; (b) adımının,

35

- (a) adımındaki karışımın kalsiyum oksit, tungsten oksit ya da çinko oksitle reaksiyona alınmasını içermesi; (c) adımının 10 mm Hg (1333 pa) kısmi vakum koşulunda trigliserid oluşacak şekilde 175°C sıcaklığa kadar 22 saat süreyle ısıtmayı içermesi ve yöntemin, aşağıdaki adımları ihtiva etmesidir:
- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- f) organik solüsyon oluşturmak üzere trigliseridin çözünmesi için organik solvent eklenmesi;
- g) %1-2 NaOH sulu solüsyon eklenmesi;
- h) organik solüsyonun geri kazanılması ve sulu solüsyonun çıkarılması;
- i) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması;
- j) organik solüsyonun silika jelle filtrelenmesi;
- k) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması; ve
- l) organik solventin buharlaştırılması.
15. Önceki istemlerden herhangi birine göre yöntem **olup, özelliği**; söz konusu yöntemin kolon kromatografisi veya distilasyon ihtiva etmemesidir.

TARİFNAME

ORTA ZİNCİR UZUNLUĞUNDA YAĞ ASİTLERİ TRİGLİSERİDLERİNİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK YÖNTEM

5 BULUŞ ALANI

Mevcut buluş, kısmi vakum altında katalizör varlığında prekürsör serbest yağ asidinin ve gliserolun reaksiyonunu içeren orta zincir uzunluğunda monokarboksilik yağ asitlerinin gliserol esterlerinin (trigliseritlerinin) hazırlanmasıyla ilgilidir.

10 Mevcut buluş, solvent olmadan trigliseritlerin oluşumuna olanak verir. Söz konusu proses, tercihen tungsten, molibden, kalsiyum, çinko, krom veya magnezyum oksit ya da klorür gibi bir metal katalizör kullanır. Mevcut buluşa uygun yöntem, yüksek verimde ve yüksek saflıkta (>%99.5) nihai trigliserit hazırlığına olanak

15 verir. Mevcut yöntem özellikle orta zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerinden trigliseritlerin büyük ölçekte hazırlanmasına uygundur.

BULUŞUN GEÇMİŞİ

Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinden olan ve orta zincirli

20 trigliseridler ya MCT(ler) olarak bilinen trigliseridler C8 (oktanoik asit ya da kaprilik asit) ya da C10 (dekanoik asit ya da kaprik asit) karbon zinciri uzunluklarında yağ asitleriyle gliserolun esterifikasyonu ile sentezlenebilir. MCT'ler genellikle piyasada C8 ve C10 yağ asitlerinin gliserol

25 esterlerinin bir karışımı olarak, az miktarda (her birinden ≤%1) C6 (hekzanoik asit ya da kaproik asit) ve C12 (dodekanoik asit veya laurik asit) gliserol esterlerinin bir karışımı halinde mevcuttur.

30 MCT'ler ve bunların kurucu orta zincirli yağ asitleri, gıda ve farmasötik sektörlerinde kullanılan toksik olmayan materyallerdir. Örneğin, Traul K. A. ve ark. (Food and Chemical

Toxicology 38:79-98, 2000) MCT'lerin giderek artan sayıda gıda ve besin uygulamasında kullanıldığını belirtmektedir. Ayrıca Roach, R. R. (Cereal Chem. 73(2):197-98, 1996) tarafından bildirildiğine göre genellikle trikaprilinle (C8 trigliseridleri) karışım halinde trikaprinin (C10 trigliseridleri) plastikler, lubrikanlar, su arıtma için köpük önleyici ve antistatik ajan olarak kullanılmaktadır. İlâveten MCT'ler ayrıca çeşitli insan ve hayvan farmasötik preparatlarında ve kozmetiklerde başlıca emülsifiye edici maddeler olarak kullanılır. US 7,745,488 sayılı patent belgesinde trigliseridlerin ya da MCT'lerin orta zincirli yağ asitlerinin veya metalik tuzlarının hamatopoez indükleyicisi olarak kullanımı tarif edilmektedir. MCT'lerin güvenliğini destekleyen birçok toksikoloji çalışması mevcuttur. Örneğin, insan öğününde 1 g/kg'ye kadar MCT tüketiminin güvenliği birçok klinik deneyde onaylanmıştır. Aslında Federal Düzenlemeler Kanunu (CFR) bölüm 170'e göre ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yağ asitlerinin trigliseridlerini gıda katkısı olarak kullanıma yönelik GRAS (Genellikle Güvenilik Kabul Edilen) statüsü vermiştir. İlâveten trikaprin veya trikaprilin gibi trigliseridlerin kozmetikte kullanımına ilişkin bir literatür incelemesi söz konusu bileşiklerin güvenliğini desteklemektedir (International Journal of Toxicology 2001, (20), 61-94). Benzer şekilde Cosmetic Ingredient Review (CIR) Uzman Paneli, trikaprin ve trikaprilinin kozmetikte mevcut kullanım ve konsantrasyon uygulamalarına ilişkin güvenli olduğu sonucuna varmıştır (Elder, R. L. ve ark. J. Environ. Pathol. Toxicol. 4: 105-120, 1980). US 4,602,040 sayılı patent, MCT'lerin farmasötik eksipiyen olarak başka bir uygulamasını tarif eder. Son zamanlarda MCT'ler lezzetlilik ve stabilitenin artırılmasına yönelik mevcut ilaçların formüle edilmesinde (Pharmaceutical Development and Technology, 2003, Cilt 8, (1), 111-115) veya ilaç dağıtımı/çözülmesi profilinin iyileştirilmesine yönelik kullanılmaktadır. Aslında suda az çözünen ilaçların formülasyonuna yönelik trigliseridlerin kullanımı

nanopartiküller, miseller ve emülsiyonlar içeren farklı yaklaşımlarla araştırılmaktadır. Örneğin suda kısmen çözülebilen bir ilaç olan anetol trititionun oral biyoyararlanımı MCT alt-mikroemülsiyon formülasyonu kullanılarak artırılmıştır (Si-Fei, H ve ark., International Journal of Pharmaceutics 2009, 379 (1), 18-24). Ayrıca suda az çözünen kanser ilacı Paxlitaxel'in antitümör efikasitesi ve absorpsiyonu MCT'nin vehikül olarak kullanımıyla iyileştirilmiştir (Hong, J. W. ve ark. Mol. Cancer Ther. 2007, 6(12) 3239-47; ABD Patent Başvuru no. 2006/0104999).

Tipik olarak teknikte bilindiği üzere MCT'ler orta zincir uzunluklu yağ asitlerine sahip gliserolün yüksek sıcaklıkta (140-260°C) ve bir asit varlığında reaksiyonuyla ya da 70-90°C sıcaklıkta lipaz gibi bir enzimin kullanılmasıyla elde edilmektedir. Bu bilinen tekniklerle elde edilen trigliseridinin düşük saflığı büyük ölçekli sentezi zorlaştıran dekolorizasyon ve kromatografik pürifikasyon/distilasyon gerektirir. Genel olarak bilinen tekniklerle elde edilen verim ve saflık, eksik esterifikasyona ve tetkikle purifikasyon sırasında ürün kaybına bağlı olarak %75'i aşmaz.

CN 101381304 A sayılı patentte oktanik asit-1-13C'nin 3-10 molar oranda, 0-260°C sıcaklıkta katalizör varlığında esterifikasyonunu ihtiva eden [1-13C]-oktanoik asit ,2,3-propanetril ester hazırlığına yönelik bir proses açıklanmaktadır.

JP S6256452 A sayılı patent belgesinde ise MCl_n ve yağ asitli sabunların varlığında esterlerin karboksilik asitlerden ve alkollerden nasıl hazırlandığı açıklanmakta olup burada M is kalay, titanyum veya çinko, n ise 2 ila 4'tür. JP S6256452 A sayılı patent belgesinde neopentil glikol, $Me(CH_2)_3CH_2CO_2H$, Na heptanoate ve $CnCl_2$ 'nin 5 saat süreyle 210-220°C sıcaklıkta geri çekilmesinin 30 renk özü verdiği, reaktörde korozyon görülmediğini, iyi oksidasyon direnci görüldüğünü ve klorür içermediğini açıklamaktadır.

CN 1594274 A sayılı patent belgesi, orta zincirli trigliseridlerin sentezlenmesine ve purifikasyonuna yönelik bir yöntem açıklanmaktadır. Söz konusu yöntem katalizör ve orta karbon zincirli C₆-C₁₂ yağ asidiyle gliserolü ham maddeler olarak kullanır. Ham maddeler, orta karbonlu zincir gliseridi sentezlemek üzere bir eterifikasyon reaksiyonuna girer ve ardından yüksek saflıkta orta karbon zincirli trigliseridler elde etmek üzere üç aşamalı distilasyon purifikasyon prosesi uygulanır.

GB 978085 A sayılı patent belgesinde ağırlıkça %70 üzerinde tridoymamış trigliseridler içeren uzun yağlı yağ asidi trigliseridleri içeren yenilebilir trigliseridli yağlar tarif edilmektedir. Yenilebilir trigliseridli yağlar 200-280°C sıcaklıkta uzun yağlı yağ asitlerinin kalay veya çinko klorürü veya sülfatı varlığında gliserolle esterifikasyonuya hazırlanabilir. GB 978085 A sayılı patent belgesinde esterifikasyon ürününün sodyum hidroksitle işlem görmesiyle, suyla yıkanmayla, absorban toprakla beyazlatılma, buharlı deorodizasyon ve opsiyonel olarak orta hidrojenasyonla rafine edilebileceği açıklanmaktadır.

MCT'lerin sentez verimliliğini artırma ihtiyacı vardır. Ayrıca büyük ölçekli preparat açısından preparat prosesinin basitleştirilmesi gerekmektedir.

BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluşun birinin yönüne göre, orta zincir uzunluklu yağ asitlerinin trigliseridlerinin hazırlanmasına yönelik aşağıdaki adımları içeren bir yöntem sağlanmaktadır:

- a) gliserolün üç molar eş değeriyle ya da söz konusu orta zincir uzunluklu yağ asitleri fazlalığıyla karıştırılması ve

burada orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6
ila 12 karbon zinciri içermesidir;

b) adım (a)'daki karışımın divalent ya da trivalent metal
katyon katalizörüyle reaksiyona alınması ve

5 c) kısmi vakumda trigliserid oluşturmaya yeterli sürece 160°C
veya daha yüksek sıcaklıkta ısıtma olup, özelliği; söz konusu
kısmi vakumun 1 ila 20 mm Hg (133 ila 2666 Pa) söz konusu
sıcaklığın tercihen 160°C ila 180°C, ve tercihen 170°C ila
175°C, ve daha tercihen 175°C olması, söz konusu sürenin ise
10 tercihen 8 ila 24 saat, daha tercihen 22 saat olmasıdır.

Gliserolde, orta zincir uzunluğunda yağ asidini eklemeye yönelik
üç reaksiyon bölgesi mevcut olduğundan, orta zincir uzunluğunda
yağ asitlerinin stoikiyometrik eş değeri üç molar eş değer ya da
bir gliserol molekülü için üç orta zincir uzunluğunda yağ asidi
15 molekülü anlamına gelir. Fazla orta zincir uzunluğunda yağ
asidi, bir gliserol molekülü için üç orta zincir uzunluğunda yağ
asidi molekülü veya üçün üzerinde molar eşdeğer anlamına gelir.
Tercih edilen bir düzenlemeye göre gliserol, üçün üzerinde orta
zincir uzunluğunda yağ asidi eşdeğeriyle karıştırılır. Tercih
20 edilen başka bir düzenlemeye göre gliserol, en az dört orta
zincir uzunluğunda yağ asidi molar eş değeriyle karıştırılır.

Tercih edilen bir düzenlemeye göre kısmi vakum 5 mm Hg ila 15 mm
Hg (667-2000 Pa) ve daha tercihen 10 mm Hg'dir (1333 Pa).

25

Tercih edilen bir düzenlemeye göre metal tuzu katalizörü
tungsten oksit, tungsten klorür, tungsten karbonil, kalsiyum
oksit, kalsiyum klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, çinko
oksit, çinko klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, molibden
30 oksit, molibden klorür, krom oksit veya krom klorürdür. Tercih
edilen katalizörler tungsten oksit, tungsten klorür, kalsiyum
oksit, kalsiyum klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, çinko
oksit, çinko klorür, magnezyum oksit, magnezyum klorür, molibden

oksit, molibden klorür, krom oksit ve krom klorür içerir. En tercih edilen katalizör, kalsiyum oksittir. Bir diğer en tercih edilen katalizör, tungsten oksittir. İlave en tercih edilen katalizör, çinko oksittir. Katalizör miktarı tercihen %0.5 ila 5 %2.5 (ağ./ağ.), daha tercihen %1 ila %2'dir (ağ./ağ.).

Tercih edilen bir düzenlemeye göre orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her biri 6 karbonlu, 8 karbonlu, 10 karbonlu veya 12 karbonlu zincir içerir.

- 10 Tercih edilen bir düzenlemeye göre orta zincir uzunluğunda yağ asidi 8 karbonlu zincire sahip yağ asitleriyle 10 karbonlu zincire sahip yağ asitlerinin bir karışımını ihtiva eder.

Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin 8 ila 12 karbonlu zincirler içerdiği bir düzenlemeye göre söz konusu yöntem ilaveten aşağıdaki adımları içeren geri kazanım aşamaları ihtiva eder:

- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- 20 e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- f) alkolik solüsyon hazırlamak için sıcak alkol ekleme, burada sıcak alkol sıcaklığı 60°C ile tercihen 80°C olan alkol kaynama noktası sıcaklığı arasında değişiklik gösterir;
- 25 g) alkolik solüsyonun filtrelenmesi ve filtrelenmiş solüsyon elde edilmesi;
- h) filtrelenmiş solüsyonun 0°C ila 20°C, tercihen 0°C ila 5°C sıcaklıkta, oluşan trigliseridin kristalizasyonuna yeterli süre boyunca, tercihen en az 1 saat ve daha tercihen 30 2 saat süreyle sağlanması.

Kısmi vakumun kaldırılmasının, söz konusu solüsyonun normal ya da atmosferik ortam basıncına döndürülmesi anlamına geldiği düşünülmektedir.

Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre sıcak alkol etanol ya da izopropanoldur. Başka bir tercih edilen düzenlemeye göre sıcak alkol etanol olup, sıcaklığı 80°C'dir. Sıcak alkol hacmi tercihen oluşan trigliseridi çözdürmek için gerekli hacimdir.

Alkolün çözeltinin soğuma ve kristalizasyon öncesinde filtrelendiği aşaması, mevcut olabilecek katı safsızlıkların alınmasına olanak verir.

Tercih edilen bir düzenlemeye göre, söz konusu proses soğuk sıcaklık sağlanmadan önce filtrelendiği solüsyona soğuk alkol eklenmesi şeklinde ilave bir aşama içermekte olup, bu aşamada kristalizasyon meydana gelir. Soğuk alkol sıcaklığı tercihen 0°C ila 5°C ve daha tercihen 0°C'dir. Soğuk alkol eklenmesi, trigliseridi soğutarak kristalleşmesine yol açar.

Tercih edilen bir düzenlemeye göre, soğuk alkol, sıcak alkole kıyasla aynı tip alkoldür. Soğuk alkol hacmi tercihen, trigliseridi soğutma açısından faydalı hacimdir.

6 ila 7 karbonlu orta zincir uzunluğunda yağ asitleri uçucu yağ asitleridir ve dolayısıyla bu karakteristiğe geri kazanım adımları adapte edilmelidir. Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin 6 ila 7 karbonlu zincirler içerdiği bir düzenlemeye göre söz konusu yöntem ilaveten aşağıdaki adımları içeren geri kazanım aşamaları ihtiva eder:

- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- f) organik solüsyon oluşturmak üzere trigliseridin çözünmesi için organik solvent eklenmesi;
- g) organik solüsyona sulu sodyum hidroksit solüsyonu eklenmesi; sulu solüsyon tercihen %1-2 NaOH'tur;

h) organik solüsyonun geri kazanılması ve sulu solüsyonun çıkarılması;

i) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması;

5 j) organik solüsyonun silika jelle filtrelenebilmesi;

k) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması; ve

l) organik solventin buharlaştırılması.

10 Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre organik solvent, hekzan, diklorometan, etil asetat veya eterdir. Organik solvent hacmi tercihen reaksiyonla oluşturulan tüm trigliseridlerinin çözündürülmesi için yeterli hacimdir. Silika jel üzerinden filtrasyon, trigliseridlerin hızlı purifikasyonuna
15 olanak verir. Silika jel tercihen bir ped formunda yani silika jel ped formundadır. Sulu sodyum hidroksit solüsyonuyla yıkama aşaması, reaksiyona girmeyen yağ asitlerinin çıkarılmasına olanak verir. Kurutma ajanıyla işleme aşaması, kimya alanında iyi bilinen ve solüsyona kurutma ajanı eklenmesi ve filtrasyonla
20 kurutma ajanının çıkarılması aşamasını içeren bir işlemdir. Kurutma ajanı miktarı tercihen, organik solüsyonda kalan tüm su moleküllerinin yakalanması için gerekli miktardır. Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre, kuruma ajanı magnezyum sülfat veya sodyum sülfattır.

25

Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre katalizör kalsiyum oksit, tungsten oksit veya çinko oksittir; üretilen trigliserid verimi ise %75 ila %95'tir.

30 Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre yöntem, %75 ila %95 verimde, %99 veya %99,5 saflıkta trigliserid üretmekte olup, özelliği; söz konusu yöntemin aşağıdaki adımları içermesidir:

- a) gliserolün söz konusu orta zincir uzunluğunda yağ asidinin en az 3 molar eş değeriyle karıştırılması ve burada orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 8 ila 12 karbon zinciri içermesi;
- 5 b) adım (a)'daki karışımın kalsiyum oksit, tungsten oksit ya da çinko oksitle reaksiyona alınması;
- c) trigliserid oluşacağı şekilde 10 mm Hg (1333 Pa) kısmi vakum şartında 22 saat süreyle 175°C sıcaklıkta soğutma;
- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- 10 e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- f) alkolik solüsyon oluşturmak üzere 80°C sıcaklıkta sıcak alkol ekleme;
- g) alkolik solüsyonun filtrelenmesi ve filtrelenmiş solüsyon elde edilmesi; ve
- 15 h) filtrelenmiş solüsyonun 2 saat süreyle 0°C ila 5°C sıcaklıkta sağlanması.

Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre yöntem, %75 ila %95 verimde, %99 veya %99,5 saflıkta trigliserid üretmekte olup, özelliği; söz konusu yöntemin aşağıdaki adımları

20 içermesidir:

- a) gliserolün söz konusu orta zincir uzunluğunda yağ asidinin en az 3 molar eş değeriyle karıştırılması ve burada orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin her birinin 6 ila 7 karbon zinciri içermesi;
- 25 b) adım (a)'daki karışımın kalsiyum oksit, tungsten oksit ya da çinko oksitle reaksiyona alınması;

- c) trigliserid oluşacağı şekilde 10 mm Hg (1333 Pa) kısmi vakum şartında 22 saat süreyle 175°C sıcaklıkta soğutma;
- d) kısmi vakumun kaldırılması;
- e) 80°C veya daha düşük sıcaklıkta soğutma;
- 5 f) organik solüsyon oluşturmak üzere trigliseridin çözünmesi için organik solvent eklenmesi;
- g) %1-2 NaOH sulu solüsyon eklenmesi;
- h) organik solüsyonun geri kazanılması ve sulu solüsyonun çıkarılması;
- 10 i) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması;
- j) organik solüsyonun silika jelle filtrelenmesi;
- k) organik solüsyonun kurutma ajanıyla işleme tabi tutulması; ve
- l) organik solventin buharlaştırılması.

Mevcut buluş ayrıca, mevcut buluşa uygun yöntemle hazırlanan bir
15 orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridiyle ilgilidir.

Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre, mevcut buluşa uygun yöntemle hazırlanan orta zincir uzunluğunda yağ asidinin trigliseridi en az %99 saflıkta, daha tercihen
20 trigliserid en az %99.5 saflıktadır.

Söz konusu tarifname ayrıca mevcut buluşa göre orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridini bir eksipiyan olarak ihtiva eden bir farmasötik formülasyonu tarif eder. Trigliserid, suda
25 düşük çözünürlüğe sahip etken maddenin çözünebilmesini iyileştirme yeteneğini ihtiva eden farklı karakteristikleri açısından takdir edilebilir. Farmasötik formülasyondaki trigliserid konsantrasyonu %50 ile %90 (ağ./ağ.), tercihen %70

ile %80 arasında (ağ./ağ.) ve en tercihen %80 (ağ./ağ.) arasında değişiklik gösterebilir.

5 Farmasötik formülasyon ilaveten %25 ile %75 (ağ./ağ.) etil dekanat ve %2.5 ile %10 (ağ./ağ.) aralığında etanol ihtiva edebilir.

10 Söz konusu farmasötik formülasyon ilaveten burada çözünebilen bir etken madde ihtiva edebilir. Avantajlı olarak söz konusu etken maddenin suda çözünürlüğü 1 mg/100 ml'nin altındadır. Avantajlı olarak formüasyondan faydalanan etken madde örnekleri paklitaksel, gemitabin, siklofosfamid, doksorubisin ve 5-floroürasildir.

15 Söz konusu tarifname ayrıca etken madde olarak orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridi ihtiva eden bir farmasötik bileşen açıklamaktadır. Farmasötik bileşimde, trigliserid tercihen terapötik olarak etkili miktardadır. Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin trigliseridlerinin birçok terapötik etkiye sahip olduğu bilinmekte olup, terapötik aktif miktarı istenen terapötik etkiye dayalı olarak değişiklik gösterebilir. Farmasötik bileşimdeki trigliserid konsantrasyonu tercihen %50 ile %100 arasında (AĞ./AĞ.) değişiklik gösterebilir.

25 Farmasötik bileşim ilaveten ikinci bir etken madde içerebilir. İkinci etken madde, trigliseridle kombinasyonundan kaynaklanan sinerjik etkiden faydalanabilir veya faydalanmayabilir. Söz konusu ikinci etken madde paklitaksel, gemitabin, siklofosfamid, doksirubisin ya da 5-floroürasil olabilir.

30 **MEVCUT BULUŞUN SPESİFİK İFADELERİNİN AÇIKLAMASI**

Mevcut buluş, orta zincirli yağ asitlerinin (yani altı ila on iki karbon atomu içeren zincir uzunluğu) trigliseridinin sentezine yönelik iyileştirilmiş bir proses sağlar. Gliserol,

aşırı olmayan, tercihen üç molar eş değere ve daha tercihen dört molar eş değere sahip aşırı serbest yağ asidiyle reaksiyona girer. Serbest yağ asidinde avantajlı olarak C6 ila C12'ye seçilen istenen zincir uzunluğu mevcuttur. Mevcut buluşa göre, 5 serbest yağ asitli gliserol reaksiyonu, bir katalizör varlığında ve solvent yokluğunda gerçekleştirilir. Reaksiyon, kısmi vakum ortamında ve 160-180°C (tercihen 175°C) şeklinde değişken sıcaklıkta gerçekleştirilerek trigliserid ürünü üretilir. Mevcut buluşta tasarlandığı üzere kısmi vakum, laboratuvar ortamında 10 rüdimanter ekipmanla elde edilebilen düşük vakum olup, burada sıcaklık atmosfer basıncından daha düşük ve 1 mm Hg ya da 1 Torr'dan (1333 Pa) daha yüksektir. Söz konusu proses avantajlı olarak solvent olmadan trigliserid sentezine olanak verir. Katalizör, kısmi vakum ve ısı kombinasyonu, orta zincir 15 uzunluğunda yağ asidi içeren gliserolün esterifikasyonuna yönelik tüm orta zincir uzunluğunda yağ asidinin gliserol hidroksil grubuyla reaksiyona gireceği şekilde ideal koşullar sağlar. Dolayısıyla mevcut buluşun koşullarında orta zincir uzunluğunda yağ asidi fazlası gliserolde mevcut olduğunda, 20 gliserolün tüm veya hemen hemen tüm hidroksil grupları orta zincir uzunluğunda yağ asidiyle esterleştirilir.

Mevcut buluşa göre katalizör bir metal tuzu katalizörüdür. Söz konusu metal tuzu şu metallerden birini içeren bir oksit ya da 25 klorür olabilir: tungsten, kalsiyum, magnezyum, çinko, molibden ya da krom. Tercih edilen katalizörler tungsten oksidi ya da kalsiyum oksididir. Mevcut yönteme göre hazırlanan tercih edilen trigliseridler, kaprilik asit (C8 yağ asidi) trigliseridi ve kaprik asit (C10 yağ asidi) trigliserididir.

30

Alternatif olarak orta zincir uzunluğunda yağ asidi digliseridleri, gliserolün serinolle değiştirilmesiyle mevcut buluşa göre hazırlanabilir ve böylece orta zincir uzunluğunda yağ asidinin iki molekülü iki serinol hidroksiline esterlenir. 35 Benzer şekilde sırasıyla orta zincir uzunluğunda yağ asidinin

iki molekülünün veya bir molekülünün gliserole esterlendiği orta zincir uzunluğunda yağ asidi di ve monogliseridleri başka bir alternatif sağlar. İlaveten, teknikte uzman kişilerce çeşitli karbon zinciri uzunluğunda orta zincir uzunluğunda yağ asidi kaynağı kullanılabilmesi değerlendirilecektir. Bu itibarla piyasada satılan orta zincirli trigliserid karışımları (örn. çeşitli oranlarda C8 ve C10 yağ asidi gliserol esterlerinin karışımı) ilave alternatifler sağlar. Son olarak, başka türlü çözülür olmayan ilaçların çözülebilmesine olanak vermek üzere orta zincir uzunluğunda trigliseridler taşıyıcı vehikül ya da ekspiyan olarak kullanılabılır. İlaveten etil dekanat ve etanol kosolventler olarak kullanılabılır.

Tercihen mevcut prosese göre sentezlenen trigliserid, soğuk alkolden kristalizasyon ve/veya presipitasyonla geri kazanılır. Söz konusu soğuk alkol etanol ve izopropanol olabilir.

Burada mevcut sorun yüksek verimde, yüksek saflıkta ve uygun maliyetli uygun geniş ölçekli orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridlerinin preparatının karşılanabileceği bir yöntem bulunmasıdır. Gliserol orta zincirli yağ asidiyle karıştırıldığında ve metal oksit ya da klorür varlığında ısıtıldığında trigliserid ürününün etanolden presipitasyon sonrasında yüksek verimlilikte ve saflıkta elde edildiği şaşırtıcı şekilde görülmüştür. Bu yüksek verim ve saflık, kolon kromatografisi/distilasyonla büyük ölçekli purifikasyonla ilişkili zorlukların üstesinden gelir. Aşağıdaki örneklerde gösterildiği üzere purifikasyon, saf trigliserid ürünün presipitasyonunu sağlamak üzere ham ürünün tercihen buz banyosunda müteakiben soğutulduğu, alkolde ham ürün çözme işlemiyle gerçekleştirilir.

Orta zincir uzunluğunda yağ asitlerinin trigliseridleri, C6 (kaproik asit, hekzanoik asit), C8 (kaprilik asit, oktanoik asit), C10 (kaprik asit, dekonik asit) ve C12 (laurik asit,

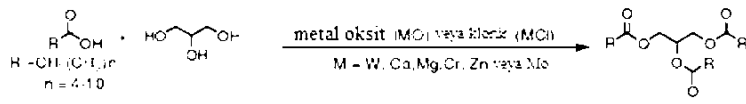
dodekanoik asit) ihtiva eden 6 ila 12 karbonlu karbon zincir uzunluğuna sahip monokarboksilik yağ asitlerine sahip trigliseridlerle ilgilidir. Çift sayılı karbon atomu zinciri uzunlukları mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesini oluştururken, gliserolun tek sayılı karbon atomu zinciri uzunluğunda karboksilik asidi de yüksek ürün verimliliğinde ve saflığında rahatlıkla hazırlanabilir. Tek sayılı karbon atomları zinciri 7 (heptanoik asit), 9 (nonanoik asit) ve 11 (undekanoik asit) içerir. Tercih edilen düzenlemelere göre, orta zincirli yağ asitlerinin trigliseridleri trikaprat (trikaprin) ve trikaprilat (trikaprilin) şeklindedir. Reaksiyon sıcaklığı tercihen, 10 mm Hg (1333 Pa) kısmi vakum ortamında tercihen 160°C ve daha tercihen aynı vakum şartında 175°C'dir. İkinci durum, reaksiyon sırasında oluşan yan ürün suyunu alır ve ürün trigliseridlerinin formasyonunu hızlandırır. 160°C altındaki sıcaklıklar, daha az arzu edilir çünkü bu sıcaklıklar reaksiyon hızını düşürerek serbest yağ asitlerine ve gliserol reaktiflerine dair trigliserid ürününde azalan verime neden olur. Ham ürün tercihen soğuk etanolde çözündürülür, filtrelenir ve ardından soğuk etanolden kristalize edilir. Reaktif oranlarının, sıcaklığın ve reaksiyon uzunluğunun uygun şekilde seçilmesiyle %75 ila %95 verim elde edilebilir.

Trigliseridler, teknikte uzman kişilerce bilinen yöntemlerle farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar kullanılarak formüle edilebilir (*Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ). Söz konusu bileşimler katıları, sıvıları, yağları, emülsiyonları, jelleri, aerosoller, inhalantları, kapsülleri, tabletler, yamaları ve supozituarları içermekte olup, bunlarla sınırlı değildir.

Trigliseridler ayrıca standart yağlara göre düşük viskozite, alkolde çözünübilirlik, vücutta yağ hissi bırakmama gibi farklı fiziksel karakteristiklere sahiptir ve bu nedenle farmasötik, kozmetik ve tuvalet malzemesi endüstrilerinde özellikle faydalıdır. Ancak, trikaprin ve trilaurin nispeten yüksek erime

noktası nedeniyle yukarıda belirtilen karma trigliseridin veya kaprilik trigliseridin aksine katı bileşimlerde de kullanılabilir.

- 5 Aşağıdaki örnekler, buluş kapsamını sınırlandırma amacı olmadan buluşu göstermek üzere sunulmaktadır. Bu örnekler, aşağıdaki denklemle özetlenebilir:



10 Tüm HPLC kromatogramları ve kütle spektrumları, %15-99'luk bir asetonitril-su ile, elüent olarak %0.0 trifloroasetik asit ve 2 mL/dk'lık bir akışta, 8 dakika boyunca bir analitik Zorbax SB-fenil kolonu kullanılarak bir HP 1100 LC-MS Agilent cihazı üzerine kaydedilmiştir. Trigliseridleri analiz etmek üzere ELSD dedektörü kullanılmıştır.

15 **Örnek 1: Trikaprin (Kaprik asit: n = 8)**

Gliserol içeren 250-ml'lik (5.0 g, 54.3 mmol) ve kondenser içeren balona kaprik asit (37.4 g, 217.2 mmol) ve kalsiyum oksit (45.4 mg, 0.8 mmol) eklenmiştir. Karışım, kısmi vakumlu su pompasında 22 saat süreyle 175°C sıcaklıkta ısıtılmıştır (1 Torr = 133 Pa) su pompası vakumu). Kondenserdeki su sıcaklığı, kaprik asidin yumuşak geri akışını sağlamak ve vakum altında suyun alınmasını hızlandırmak için yaklaşık 35°C olarak tutulmuştur. Reaksiyon, oda sıcaklığına soğutulmuş ve kalıntı, sıcak etanolde çözdürülmüştür (%95, 400 mL). Bu solüsyon kömürle işlenmiş, 25 fiberglas üzerinde filtrelenmiş 0-5°C sıcaklıkta buz banyosunda 2 saat süreyle soğutulmuştur. Trikaprin filtrelenmiş ve soğuk etanolle yıkanmış bir beyaz katı olarak kristalize edilmiştir (%95, 40 mL). Ürün verimi: 27.5 g (%91); mp 29-31°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22-5.29 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.9, J = 4.3, 2H), 4.14 (dd, J = 11.9, J = 6.1, 2H), 2.26-2.34 (m, 6H), 1.54-

30

1.65 (m, 6H), 1.18-1.36 (m, 36H), 0.87 (t, $J = 7.0$, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 73.54, 173.13, 69.07, 62.32, 34.44, 34.27, 32.09, 29.67, 29.65, 29.51, 29.50, 29.34, 29.30, 25.13, 25.08, 22.90, 14.33; MS (ES) m/z 578 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HPLC: 5.6 dk.

5 **Örnek 2: Trilaurin (Laurik asit: $n = 10$)**

Laurik asit trigliseridi Örnek 1'de tarif edildiği üzere 15 gr laurik asit (74.9 mmol), 1.7 gr gliserol (18.7 mmol) ve 15.7 mg kalsiyum oksit (0.28 mmol) kullanımıyla hazırlanmıştır. Ürün verimi: 9 g (%78); mp = 45-47°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.25-5.28 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.7$, $J = 4.3$, 2H), 4.14 (dd, $J = 11.9$, $J = 6.1$, 2H), 2.28-2.34 (m, 6H), 1.55-1.66 (m, 6H), 1.20-1.36 (m, 48H), 0.87 (t, $J = 7.0$, 9H). ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 173.55, 173.14, 69.07, 62.33, 34.45, 34.29, 32.15, 29.86, 29.73, 29.71, 29.58, 29.53, 29.50, 29.35, 29.31, 25.10, 22.92, 14.36; HPLC: 6,5 dk.

Örnek 3: Trikaprilin (kaprilik asit: $n = 6$)

Kaprilik asit trigliseridi Örnek 1'de tarif edildiği üzere 11 gr kaprilik asit (74.9 mmol), 1.7 gr gliserol (18.7 mmol) ve 15.7 mg kalsiyum oksit (0.28 mmol) kullanımıyla hazırlanmıştır. Trikaprilin bir sıvı olduğundan ham ürün fiberglas yerine silika jelde etil asetat/hekzanlar (%5-10) kullanılarak filtrelenmiştir. Böylece saf ürün, renksiz yağ olarak elde edilmiştir. Verim: 8 g (%89); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.25-5.28 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.9$, $J = 4.3$, 2H), 4.14 (dd, $J = 11.9$, $J = 6.1$, 2H), 2.28-2.34 (m, 6H), 1.56-1.66 (m, 6H), 1.20-1.36 (m, 24H), 0.87 (t, $J = 7.0$, 9H). ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 173.56, 173.14, 69.07, 62.33, 34.45, 34.28, 31.89, 31.88, 29.28, 29.24, 29.16, 29.14, 25.13, 25.08, 22.83, 14.30; HPLC: 4,5 dk.

Örnek 4: Trikaproat (Kaproik asit: $n = 4$)

Trikaproat uçucu bir bileşik olduğundan örnek 1'de açıklanan prosedür kısmen değiştirilmiştir. Örnek 4'te detaylarıyla

belirtilen prosedür, trigliseridin 6 ila 7 karbon zincirli yağ asidi gibi uçucu orta zincir uzunluğunda yağ asidleriyle hazırlanması yöntemine uygulanır. 250 ml'lik gliserol içeren (1.73 g, 18.7 mmol), kondenser ve kaproik asit dolu Dean-Stark 5 kapanı takılı balona, kaproik asit (8.7 g, 74.9 mmol) ve kalsiyum oksit (15.7 mg, 0.3 mmol) eklenmiştir. Karışım, bir gece süreyle vakum altında 175°C sıcaklığa kadar ısıtılmıştır (22 saat, 10 mm Hg = 1333 Pa). Karışım, etil asetat içinde soğutulmuştur. Bu solüsyon, %10 sodyum hidroksit, tuzlu su (NaCl) ile yıkanmış, 10 suyun alınması için magnezyum sülfat-kömürle işlenmiş ve fiberglas üzerinde filtrelenmiştir. Filtrat, hekzanlarda çözündürülen bir sarı yağ ortaya çıkacak şekilde konsantre edilmiş 10 × 10 cm² silika jel pede dökülmüştür. Bileşik, %10 etil asetat/hekzanlarla ayırıştırılmıştır. Saf fraksiyonlar 15 renksiz yağ elde etmek üzere kombine ve konsantre edilmiştir. Verim: 5.8 g, %80; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.23-5.29 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.9, J = 4.3, 2H), 4.14 (dd, J = 11.9, J = 6.1, 2H), 2.27-2.34 (m, 6H), 1.56-1.66 (m, 6H), 1.22-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, J = 7.0, 9H). ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 173.56, 20 173.14, 69.07, 62.32, 34.39, 34.23, 31.45, 31.41, 24.78, 24.75, 22.51, 14.12; HPLC: 3,8 dk

Örnek 5: Orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridlerinin verimi, farklı metal katalizörler kullanılarak elde edilmiştir.

Örnek 1-4'te açıklanan prosedürlerin uygulandığı trikaproin, 25 trikaprilin, trikaprin ve trilaurin sentezi, kalsiyum oksit katalizörünün magnezyum, çinko, tungsten, molibden ve krom tuzlarıyla değiştirilmesi haricinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1: Orta zincir uzunluğunda yağ asidi trigliseridlerinin verimi, farklı katalizörler kullanılarak elde edilmiştir.

Trigliserid	Katalizör	Verim (%)
C ₆	WO ₃	85
	CaO	80
C ₈	WO ₃	93
	CaO	89
	WO ₃	93
	W (CO) ₆	50.7
	Na ₂ WO ₄ .2H ₂ O	90
	WCl ₆	92
	MoO ₃	74
	MgCl ₂	76
C ₁₀	MgO	82
	CaO	91
	CrO ₃	85
	ZnCl ₂	89
	ZnO	90
	WO ₃	77
C ₁₂	MoO ₃	75
	CaO	78

İstemlerin anlamı dahilinde ve yasal denklikleri aralığında
5 bulunan tüm modifikasyonlar ve ikameler kendi kapsamlarında değerlendirilecektir.