

P0201640.

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

7758

A1

73.609/PA

K I V O N A T

**Többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák
előállítására**

A találmány tárgya többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák előállítására.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy egy első eljárási műveletben polimerizálják a burkolatot képező anyagot, majd egy ettől térben és/vagy időben elkülönített eljárási műveletben felépítik a mikrokapszulákat.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulák mag-héj szerkezettel rendelkeznek, és meghatározott nagyság-eloszlásukkal tűnnek ki. A mikrokapszulák tulajdonságaik alapján mint kapilláris kontrasztanyagok használhatók ultrahang-vizsgálatokhoz.

jellemző életré válnak

2002. MÁJ. 31

76m.

P0201640.

OSZK
Nemzeti
Szellemi Tulajdon
Hivatala
Budapest, Magyar Köztársaság
1051 Budapest, Andrássy út 143.
Telefon: (06) 1 213 1111, Fax: (06) 1 213 1112



A1

ÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

73.609/PA

Többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák előállítására

A találmány tárgya többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák előállítására, amelynél a burkolatot adó anyag polimerizációjának és a mikrokapszula felépítésének műveleteit külön végezzük. A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulák mag-héj szerkezettel rendelkeznek, és meghatározott nagyság-eloszlással tűnnek ki. Tulajdonságaik alapján mint keresett kapilláris kontrasztanyagok alkalmazhatók ultrahanghoz.

A találmány alapjául szolgálnak a következő fogalmak definíciói.

Egy **mikrokapszula** néhány μm mérettartományú részecske, amely áll egy gázalakú magból és egy változó vastagságú szilárd burkolatból. A mag tartalmazhatja egy kis részét a folyadéknak is, amelyben az előállítás történik.

A **keverés** egy folyadék összeelegyítése egy folyékony, szilárd vagy gázalakú anyaggal, oly módon, hogy a gázfázis rész a kevert közegben $< 1 \%$.

A **diszpergálás** egy folyadék összekeverése egy folyékony, szilárd vagy gázalakú anyaggal, oly módon, hogy a gázfázis rész a diszpergáló közegben > 1 , előnyösen nagyobb mint 10% .

A **diszperzió** kolloid (részecskeméret $< 500 \text{ nm}$) vagy durva diszperzitású (részecskeméret $> 500 \text{ nm}$) többfázisú rendszer.

2002. MÁJ. 31

A **primer diszperzió** polimer részecskékből álló kolloid disz-

sem



perzió, monomerek polimerizációjával előállítva.

Az **öngázosítás** gázbevitel egy folyadékba a gáz mozgásával (mozgatásával) vagy dinamikus áramlási szívás létesítésével.

A **külső gázosítás** az aktív gázbevitel egy folyadékba.

A **flotálás** (lebegtető fajtázás) a mikrokapszuláknak a gyorsulási erő (földi gyorsulás, **g**; centrifugális gyorsulás, **a**) ellenében irányított mozgása a mikrorészecskék és a diszpergálószer közötti sűrűségkülönbség alapján.

A **flotált anyag** (flotátum) a gázzal töltött mikrorészecskék krémesített rétege a flotálás után.

A **hidraulikusan töltött** tökéletes megtöltést jelent, gáz-felülűszó nélkül.

Az echokardiográfiánál (a szív ultrahangos vizsgálatánál) következtetni lehet a szívbillentyűk morfológiájára és mozgásának menetére, valamint a vér áramlásának irányára, sebességére és minőségére. Ennél a diagnosztikai eljárásnál ultrahangot használnak, amelynek váltakozó hatása színjelzésben mutatkozik meg (Doppler-féle eljárás). Komplikációmentes, egyszerű alkalmazása miatt az ultrahang-diagnosztika széles körben elterjedt az orvostudományok terén.

Az eredmények minősége kontrasztanyagok bevitelével jelentősen javítható.

Kontrasztanyagokként az orvosi ultrahang-diagnosztikában általában olyan anyagokat használnak, amelyek gázokat tartalmaznak vagy felszabadítanak, mivel ezekkel hatásos sűrűség- és így impedancia-különbség létesíthető folyadékok, illetve szilárd anyagok és a vér között. A kardiális echo-hatások (visszhang-hatá-



sok) megfigyelése olyan oldatokkal, amelyek finomeloszlású gázbuborékokat tartalmaznak, már hosszabb ideje ismeretes a szakirodalomból [1]. Mivel ezek a nem stabilizált gázbuborékok csak igen rövid élettartamúak, az ily módon előállított oldatok mint kontrasztanyagok az orvosi ultrahang-diagnosztikához nem alkalmasak.

Az US-Patent 4,276,885 számú szabadalmi iratban ismertetnek egy eljárást gázbuborékok előállítására, amelyeket egy zselatin membrán véd meg az összefolyástól [2]. Ezeket a mikrobuborékokat előnyösen a kívánt gáz injekciójával állítják elő egy géleképző (gélesedő) anyagba (például zselatinba) egy kapillárisal. Ezek a mikrobuborékok csak igen alacsony hőmérsékleteken tárolhatók, s emellett ezeket az in-vivo bevitel előtt újra testhőmérsékletre kell felmelegíteni. Hőstabilizálás elvileg ki van zárva, mivel ilyenkor a mikrobuborékok ugyanúgy tönkremennek mint a steril szűrésnél.

Az EP 0 052 575 B1 európai szabadalmi iratban olyan ultrahang kontrasztanyagokat ismertetnek, amelyek fiziológiásan jól elviselhető szilárdanyag-aggregátumokon alapszanak, és ezek a véráramba bevive gázbuborékokat fejlesztenek [3]. A felszabaduló gázbuborékok nincsenek stabilizálva, és a tüdön való áthaladást nem vészelik át, s így intravénás beadás után csak a szív jobb fele kontrasztolható.

Az EP 0 122 624 és EP 0 123 235 számú szabadalmi iratokban olyan ultrahang-kontrasztanyagokat ismertetnek, amelyek mikrorészecskékből és kis gázbuborékokból állnak [4, 5], Az EP 0 052 575 B1 számú szabadalmi irattal ellentétben a gázbuborékokat egy



határfelületaktív anyaggal stabilizálják. Az anyag át tud hatolni a tüdön, s így ez a kontrasztanyag a teljes értérfogat kontrasztolását lehetővé teszi. Azonban, mindkét előállítási eljárás igen költséges.

Az EP 0 324 938 B1 számú európai szabadalmi irat szerint kapszulázott mikrobuborékok állíthatók elő, amennyiben egy proteín-oldatban ultrahanggal mikrobuborékokat hoznak létre, amelyeket azután úgy stabilizálnak, hogy lokális hőmérsékletnöveléssel a proteint részben denaturálják és ez a gázbuborékokat bezárja [6]. Az emberi szérumalbumin (HSA) javasolt alkalmazása azonban nem jelentéktelen allergén kockázatot rejt magába.

Az EP 0 398 935 B1 számú európai szabadalmi iratban olyan mikrorészecskéket írnak le ultrahang-kontrasztanyagokként, amelyek burkolóanyaga szintetikus, biológiailag lebontható polimer anyagból áll. Burkolóanyagokként itt egy egész sor polimer számításba vehető, amelyeket vízzel nem elegyedő oldószerben vagy oldószerkeverékben feloldanak, majd esetleges további oldószerek hozzáadása után vízben emulgeálnak. Oldószerekként a [7] irodalmi hely szerint egyebek mellett furán, pentán és aceton használható. Egy eljárásváltozatban a fent említett oldószerek egyikében oldott monomert közvetlenül egy gázbuborékokat tartalmazó vizes oldatban polimerizálják. Az igénypontokban említett valamennyi eljárásnál jelentős hátrány egy szerves oldószer kötelező használata, mivel ezt az előállítási eljárás során teljesen el kell távolítani.

Az EP 0 458 745 számú európai szabadalmi iratban ismertetett eljárásokkal gázzal töltött mikrogömböket állítanak elő széles



mérettartományban [8]. Ehhez először a formaadó polimer szerves oldószeres oldatát vízben emulgeálják, majd felhígítják, s ezáltal a finomeloszlású polimeroldat-cseppeket megszilárdítják. A bezárt oldószer egy további műveletben ráfordítással el kell távolítani. Előnyös ennél az eljárásnál, hogy a tenzidnek, illetve a keverés fordulatszámának a megválasztásával a képződő mikrokapszulák nagysága közvetlenül befolyásolható. Ebben az esetben azonban olyan különböző beadási formákat kell egyeztetni, mint az intravénás injekciót - ami kiváltképpen kis részecskéket tételez fel a tüdön való áthaladáshoz -, valamint az orális beadást, megfelelő nagyobb részecskéekkel. A gázzal töltött mikrorészecskék oldószermentes szintézise ily módon ugyancsak nem lehetséges.

Az EP 0 535 387 B1 számú európai szabadalmi iratban ismertetnek egy porlasztva szárító eljárást echogén mikrorészecskék előállítására, amelyek jellemzői kiváltképpen konkáv felület-szegmenseik [9]. Többek között ismertetik különböző burkoló polimerek szintézisét szerves oldószeres bevitelével. Az echogén mikrorészecskéket porlasztó szárítással kapják a formaadó polimer szerves oldatából. Ennél az eljárásnál is hátrányt jelent a szerves oldószer használata, és a steril körülmények között költséges porlasztó szárító eljárás.

Az EP 0 644 777 B1 számú európai szabadalmi iratban ismertetett eljárás-optimalizálással az EP 0 327 490 számú szabadalmi iratban leírt mikrokapszulák ultrahang-aktivitása lényegesen javítható volt [10]. Az ultrahang-aktivitás növekedését (adott frekvenciánál és kis amplitudónál) úgy érik el, hogy konstans



részecskeátmérő mellett növelik a levegőmagok átmérőjét. Az ebből eredő kisebb falerősség ellenére a részecskék kibírják a szíven és tüdőn való áthaladást.

Az optimalizált eljárást az jellemzi, hogy a monomert savas gázzal telített vizes oldatban diszpergálják és polimerizálják, és közben közvetlenül végbemegy a mikrokapszula felépítése. Ily módon a mikrokapszulák előállíthatók anélkül, hogy az előállítási eljárás alatt szerves oldószerre szükség lenne.

Ennél az eljárásnál azonban mégis adódnak nehézségek, amikor a laboratóriumi méretről az üzemi méretre térnek át, mivel az energiabevitel a reakcióközegbe nagymértékben függ a fordulatszámtól és a keverő- illetve diszpergáló-eszközök átmérőjétől. Ennek következtében várható, hogy az energia és levegő-bevitelének lokálisan a diszpergáló-eszközben, valamint a nyírás csökkenésének a reaktorban, érzékeny viszonyai nem növelhetők méreteikben minden további nélkül. A diszpergáló eszköz nagy levegőbevitelére következtében jelentős habképződés figyelhető meg, úgy, hogy csak ki nem elégítő állítások találhatók arról, hogy a monomer polimerizációja és a burkolat képződése rendeltetésszerű módon meddig ment végbe.

A találmány feladata eljárás kidolgozása echogén mikrokapszulák előállításához, amely a fenti hátrányok egyikét sem mutatja, vagyis

- a mikrokapszulák előállításának steril körülmények között is egyszerűnek és reprodukálhatónak kell lenni;
- a polimer szintézisének és a mikrokapszulák előállításának szerves oldószer nélkül keresztülvihetőnek kell lenni;

- a méretnövelésnek az eljárás ellenőrzésének megtartása mellett lehetőknek, és az eljárás ellenőrzésének könnyűnek kell lenni;
- a találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszuláknak optimálisan illeszkedő tulajdonság-profillal kell rendelkezni mint ultrahang-kontrasztanyagnak (meghatározott nagysággal, illetve nagyság-eloszlással, minőségileg és mennyiségileg reprodukálható ultrahang-kontrasztnak);
- a mikrokapszuláknak nagy tárolási stabilitással kell rendelkezni még kritikus klimatikus körülmények között is.

A feladatot a találmány szerinti eljárással megoldjuk.

Azt találtuk, hogy nem csak a naszcens primer latexrészecek képeznek mikrokapszulákat a polimerizációs eljárás alatt, hanem az eljárás megfelelő kivitelezésével a ki- illetve előpolimerizált polimer diszperziókkal is meglepő módon mikrokapszula-képződés idézhető elő. Ezzel az előállítási lehetőséggel a viszonylag komplikált teljes előállítási eljárás kisebb lépésekre bontható. Így a teljes előállítási eljárás jobban ellenőrizhető.

A találmány tárgya tehát többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák előállítására, oly módon, hogy az első eljárási műveletben elvégezzük a burkolatot képező anyag polimerizációját, és egy ettől térben és/vagy időben elválasztott eljárási műveletben, egy felépítési eljárásban a mikrokapszulák képzését. Így a polimerizáció és mikrokapszula-képzés részjelzéseket egymástól elkülönítve végezzük.

Az eljárás során a monomer polimerizációját vizes, gyakran savas oldatban végezzük, olyan keverési körülmények között, hogy

a gázfázisrész a kevert közegben $< 1 \%$. Ezek általában mérsékelt körülmények, nyitott reaktorban, kisebb mint 5 W/dm^3 energia-bevitellel és kisebb mint 50.000 Reynolds-számmal ($Re = n \cdot d^2/v$). Ha a polimerizációt például hidraulikusan töltött, zárt rendszerben végezzük, akkor egy rendeltetésszerű polimerizáció ettől jelentősen eltérő üzemi viszonyoknál is elvégezhető.

Minden esetben megfigyelhető - ha csak csekély - tromba (tölcsér) képződése.

Ennek az eljárási lépésnek a köztitermékeként kolloid polimer-részecskékből álló primer diszperziót kapunk.

Ebből a polimer primer diszperzióból a mikrokapszulák felépítését olyan diszpergálási körülmények között végezzük, hogy a gázfázisrész $> 1 \%$, előnyösen $> 10 \%$. Ezek általában olyan körülmények, amelyeket nagy, több mint 5 W/dm^3 energiabevitel és nagyobb mint 50.000 Reynolds-szám ($Re = n \cdot d^2/v$ jellemez. A trombaképződés világosan felismerhető. Ebben az eljárási műveletben a kolloidális polimer-részecskék irányított, szerkezetépítő aggregálódása következik be.

A szignifikáns eljárásjavulás a mikrokapszulák előállításánál azon alapszik, hogy minden egyes részműveletet a mindenkor optimális eljárási körülmények között, például optimális hőmérséklet, pH-érték, nyíróhatás, stb. között végezhetjük.

Így fennáll a lehetőség, hogy először a mikrokapszulák képzéséhez a burkoló polimer optimálisan megfelelő primer diszperzióját állítsuk elő, majd a mikrokapszulák képzéséhez szükséges optimális körülmények beállítása után, ezeket egy további eljárási műveletben elkészítsük. Ezt a műveletet előnyösen közvetle-

nül a polimerizációhoz csatlakozva végezzük.

Monomerekként laktidok, az akrilsav alkil-észterei, a metakrilsav alkil-észterei és előnyösen a ciánakrilsav alkil-észterei alkalmazhatók. Kiváltképpen előnyös a butil-, etil- és izopropil-ciánakrilsav.

A keverési-, illetve diszpergálási közegben egy vagy több alábbi tenzid lehet jelen:

alkil-aril-poli(oxietilén)-szulfát-alkálisók, dextránok, poli(oxietilének), poli(oxipropilén)-poli(oxietilén)-tömbpolimerek, etoxilezett alifás alkoholok (Cetomacrogole), etoxilezett zsírsavak, alkil-fenol-poli(oxietilének), alkil-fenol-poli(oxietilének) és aldehidek kopolimerei, a szorbitán parciális zsírsav-észterei, a poli(oxietilén)szorbitán parciális zsírsav-észterei, poli(oxietilén) zsírsav-észterei, poli(oxietilén) zsíralkohol-éterei, a szacharóz zsírsav-észterei vagy makrogol-glicerín-észterek, polivinilalkoholok, poli(oxietilén)-hidroxizsírsav-észterek, többértékű alkoholok makrogoljai, parciális zsírsav-észterek.

Előnyösen alkalmazható egy vagy több alábbi tenzid: etoxilezett nonil-fenolok, etoxilezett oktil-fenolok, aldehidek és oktil-fenol-poli(oxietilén) kopolimerei, etoxilezett glicerín-parciális zsírsav-észterek, etoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, poli(oxietilén)-hidroxisztearát, poli(oxipropilén)-poli(oxietilén)-tömbpolimerek < 20.000 móltömeggel.

Kiváltképpen előnyös tenzidek:

(p-oktil-fenol)-poli(oxietilén) átlag 9-10 etoxicsoporttal (= oktoxinol 9,10), (p-nonil-fenol)-poli(oxietilén) átlag 30/40 etoxi-

csoporttal (= például Emulan[®] 30 / Emulan[®] 40), (p-nonil-fenol)-poli(oxietilén)-szulfát-nátriumsó átlag 28 etoxicsoporttal (= például Disponil[®] AES), poli(oxietilén)-glicerín-mono-sztearát (például Tagat[®] S), polivinilalkohol 600-700 polimerizációs fokkal és 85-90 % hidrolízis fokkal (= például Mowiol[®] 4-88), poli(oxietilén)-660-hidroxi-sztearinsav-észter (= például Solutol[®] HS 15), formaldehid és (p-oktil-fenol)-poli(oxietilén) kopolimerei (= például Triton[®] WR 1339, polioxipropilén-polioxi-etilén-tömbpolimerek körülbelül 12.000 móltömeggel és körülbelül 70 % polioxi-etilén résszel (= például Lutrol[®] F 127), etoxilezett cetil-sztearil-alkohol (= például Cremophor[®] A 25), és etoxilezett ricinusolaj (= például Cremophor[®] EL).

A gázzal töltött mikrokapszulák előállítása általában folyamatos, félig folyamatos vagy sorozatos üzemelésben végezhető. A polimerizációhoz egy vagy több azonos vagy különböző reaktor kombinációját alkalmazzuk, amely(ek) keverőkazán, áramlási cső vagy hurkos reaktor (Schlaufenreaktor) típusúak, az átkeveréshez megfelelő eszközzel.

A gázzal töltött mikrokapszulák előállításához az alkalmazott reaktor megfelelő diszpergálóegységgel rendelkezik, és megfelelő gázbejutási lehetőséggel a reakcióközegbe.

Az előnyös eljárásváltozatban a polimerizációs eljárási műveletben egy monomert a ciánakrilsav-alkil-észterek csoportjából savas vizes oldatba csepegtetünk. Az adagolást olyan mérsékelt keverési körülmények között végezzük, hogy öngázosodás ne menjen végbe.

Nem-folyamatos reaktorként kiváltképpen egy olyan keverőka-



zán felel meg, amelynek átmérő/magasság aránya 0,3-2,5 tartományú, és amely hőbeállító köpennyel van ellátva.

Az átkeverést előnyösen egy olyan keverő eszközzel végezzük, amelynek keverő- és reaktor-átmérő aránya 0,2-0,7.

Keverő eszközökként elvileg valamennyi szokásos keverő számításba vehető, elsősorban azonban azok, amelyeket kisviszkozitású, vízhez hasonló közegek ($< 10 \text{ mPas}$) összekeveréséhez használnak. Ilyenek például a propeller-, lap-, ferdelap-, MIG[®]-, tárcsás-keverők, stb. A beépítés helyzete például függőleges lehet, merőlegesen a reakcióközeg folyadékfelületére, a merőlegesre ferdén vagy oldalt, a tartály falán keresztül. Az utolsó lehetőség egy tökéletesen gázmentesen töltött, kifelé, a légkörbe tokozott tartály.

Lehetséges továbbá áramlástörők alkalmazása. Ezzel biztosítjuk, hogy az öngázosodási hajlam egy nyitott rendszerben a primer diszperziók előállításánál kiváltképpen csekély.

Elvégezhetjük a reakcióközegek gázmentesítését, de ez nem feltétlenül szükséges. A reakcióközegek általában a környező légkör gázainak a hőmérséklettől függő gáztartalmával rendelkeznek. Összességében az eljárást úgy kell végezni, hogy a reakcióközeg térfogatának optikailag észlelhető növekedése gázbevitel következtében ne történjék ($\Phi_g \ll 1 \%$).

A beadagolás helyét továbbá az összekeveréshez hozzájáruló beépített részekkel, a keverővel és a keverési fordulatszámmal összhangban úgy kell megválasztani, hogy a keverési idő a polimerizációs eljárás reakcióidejéhez viszonyítva igen kicsi, s így a monomerek lehetőleg gyors mikro-összekeverését biztosítja a



savas vizes oldatban.

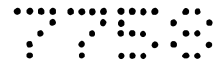
Egy szakaszos keverőkazán viszonylag áttekinthető hidrodinamikája által a laboratóriumi méretről a félüzemi, illetve termelési méretre való méretnövelésnél nincsenek említésre méltó nehézségek, ami előnyként értékelhető az eljárás ipari alkalmazásánál. Az eljárás helyes végzésénél habképződés nem figyelhető meg. A polimerizáció alatt gázbevitel nincs vagy csak igen csekély gázbevitel van, és a kavitációs (ürképződési) hatások a mérsékelt keverési körülmények alapján ki vannak zárva. Így megfelelő on-line folyamatszondák alkalmazásával (például IR-, NIR- vagy Raman-szondák a reakcióhoz), amelyek erősen habzó reakcióközegeknél gyakran használhatatlanok, a reakció irányítását és a folyamat ellenőrzését igen könnyen lehet biztosan végezni.

Lehetséges továbbá a reakció befejeződése után a polimer diszperziót megvizsgálni, és szokás szerint egy off-line analízist elvégezni. Így megállapítható például a közepes szemcsenagyság és -eloszlás.

Egy további, ugyancsak eredményesen végzett eljárásban a kívánt szemcsenagyság-eloszlás beállítására, a monomerek bevezetését félig folyamatos polimerizáció alatt végezzük, s így a polimerizáció kezdeti fázisában keletkező részecske-populáció növekedése a célnak megfelelően befolyásolható.

A polimerizációt -10°C - 60°C , előnyösen 0°C - 50°C , és kíváltképpen előnyösen 10°C és 35°C közötti tartományban végezzük.

A ciánakrilsav-észter polimerizációja reakciósebességének, és az ebből származó közepes szemcsenagyságnak a beállítását egyebek között a hőmérséklet mellett a pH-értéken keresztül vé-



gezzük, amely a savtól és a koncentrációtól függően 1,0-4,5 tartományban beállítható savakkal, így sósavval, foszforsavval és/vagy kénsavval. A reakciósebességre befolyással van még a tenzidek jellege és koncentrációja és az adalékanyagok jellege és koncentrációja.

A monomert 0,1-60 %, előnyösen 0,1-10 % koncentrációban adjuk a vizes, többnyire savas oldathoz.

Az eljárásnak a fenti körülmények között való végrehajtásánál a polimerizáció ideje 2 perc és 2 óra között van, és többek között reakció-kalorimetriásan követhető. A reakcióidőnek ez a széles tartománya a flexibilis variációs lehetőségek következménye az eljárási paraméterek megválasztásánál, amelyekkel az előállított polimer latexrészecskéknek a részecskemérete és részecskeméret-eloszlása irányítható. Ezek a centrális befolyási nagyságok a gázzal töltött mikrokapszulák ezt követő képzésénél, ami megfelelő polimerizációs paraméterek megválasztásával pozitív befolyásolhatók.

A fenti előírás szerint a gáz bekapszulázásához előállított polimer latexrészecskék átmérője 10 nm - 500 nm, előnyösen 30 nm - 150 nm, és kiváltképpen előnyösen 60 nm - 120 nm tartományban van. Az így előállított polimer részecskék irányítható méreteloszlással rendelkeznek, polidiszperzitással le az 1,4-1,0 (d_w/d_n) tartományig.

Sterilitásprobléma ennél az egyszerű reakciófelépítésnél nincs. A mikrokapszulák aszeptikus elkészítéséhez lehetséges ezeket a polimer diszperziókat steril szűrésnek alávetni, s így az aszeptikus előállítási eljárás egyszerűen elvégezhető.



A polimerizációhoz csatlakozva, ennek a többlépéses eljárásnak további előnyeként a polimerizációnál esetleg képződött durva részek leválaszthatók (például szűréssel), s így ezek nem hatnak már zavaróan a mikrokapszulák képződési folyamatára.

Más eljárási műveletek mellett, mint amilyen a már említett szűrés, lehetséges egy dialízis is. Ezzel a primer diszperzió tenzidtartalma ismét lecsökkenthető. A tenzid azután a következő lépéshez, a kipolimerizált latexrészecskék mikrokapszulákká való felépítési folyamatához részben vagy teljesen egy másikkal helyettesíthető. Ezenkívül, további segédanyagok is bevihetők.

A gázzal töltött mikrokapszulák képzése egy további műveletben történik, a kolloid polimer-részecskék szerkezetfelépítő aggregációjával. Ez az eljárási művelet a primer diszperzió előállításától térben és/vagy időben elválasztva történik.

Ehhez a primer diszperziót egy diszpergáló eszközzel úgy kell kezelni, hogy a gáz Φ_g fázisrész a reakciókeverékben jelentősen 1 % fölé, általában több mint 10 % fölé emelkedjék. A gázfázisrész a közegben gyakran több mint 50 % is lehet. Ez a reakciókeverék térfogatának megfelelő erős növekedésével van összekötve. Intenzív habképződés következik be, ami zavarosság-mérővel végzett transzmisszió-méréssel mennyiségileg meghatározható. A gázzal töltött mikrokapszulák előállításához nagy fordulatszámú diszpergálásnál a gáztér elegendő a képződő trombák fellett.

A mikrokapszulák felépítését -10°C és 60°C , előnyösen 0°C és 50°C , és kiváltképpen előnyösen 10°C és 35°C tartományban végezzük.

Ezeknek a mikrokapszuláknak a méretét és méret-eloszlását különböző eljárási paraméterek, így a nyírásgrádiens vagy a keverés időtartama határozza meg. A gázzal töltött mikrokapszulák átmérője 0,2-50 μm , parenterális anyagoknál előnyösen 0,5-10 μm , és kiváltképpen előnyösen 0,5-3 μm tartományú.

A gázzal töltött mikrokapszuláknál diszpergáló eszközökként kiváltképpen megfelelnek a rotor-sztator keverők, amelyek nagy nyírásgrádienszt tudnak létesíteni. Ezeknek a mikrokapszulák előállításához szükséges időkeretek között egyidejűleg nagy gázbevitelt is biztosítanak. A diszpergáló eszköz(ök) méretei és üzemnagyságai határozzák meg lényegében a mikrokapszulák részecskeméret-eloszlásait, továbbá dimenzionálása a berendezés nagyságához és hűtőkapacitásához igazodik.

A találmány szerinti többlépéses eljárás egy előnyös lehetősége abban áll, hogy nem szükséges egy kiindulási keveréket a teljes eljárás végigvinni.

Ez azt jelenti, hogy fennáll annak a lehetősége, hogy több különböző primer diszperziót, amelyek különböző polimereket tartalmazhatnak, összeengedni, és ebből gázzal töltött mikrokapszulákat felépíteni.

Egy primer diszperzió továbbá részekre osztható, amelyeket azután gázzal töltött mikrokapszulákká felépítünk. Ezenkívül, a következő eljárási műveletekhez szükséges, illetve optimális, megfelelő segédanyagok bevihetők.

A mikrokapszulák képzésének befejezése után minden lehetőség nyitva áll a további eljárások elvégzéséhez: például a gázzal töltött mikrokapszulák elkülöníthetők, a mikrokapszulák és a fo-

lyékony közeg eltérő sűrűsége alapján. Eléggé nyomásálló mikrokapszuláknál centrifugálás végezhető, stb.

A tulajdonságok profilja kiváltképpen jól irányítható az előállítási eljárás részműveletekre való tagolásával.

A méretnövelésnél ugyancsak javulás adódik a technika állásához viszonyítva. Mivel egy egylépéses eljárásnál az átkeverésnek, a polimerizációnak és a mikrokapszulák felépítésének kapcsolt műveletei párhuzamosan mennek végbe, ezt a három folyamatos szimultán kell méretnövelésnek alávetni. A teljes eljárás részfeljárásokra való bontásánál előnyösen kihasználjuk, hogy a fókuszálás a mindenkor eljáráshoz fontos nagyságokra lényegesen egyszerűbb, mivel az eljárás kevésbé jellemző méretekkal rendelkező részfeljárásokra van felbontva.

Egy méretnövelésre ugyanis mindig érvényes, hogy nem lehetséges valamennyi, az eljárást leíró méretarány, így a hőcserélő felület/reaktortérfogat (A/V), vagy az olyan paraméterek mint a keverő-átmérő/reaktorátmérő ($d_{\text{keverő}}/d_{\text{reaktor}}$), a gázfázistartalom (Φ_G), Reynold-szám (Re), Nusselt-szám (Nu), Newton-szám (Ne), Prandtl-szám (Pr), reaktormagasság/reaktorátmérő (h/d), stb. egyformán tartása.

Olyan paraméterek is felmerülnek, amelyek csak anyagértékeket tartalmaznak, így a Prandtl-szám, és amelyeket a lépték (méret) növelés tulajdonképpen érint. Azonban ezek az anyagértékek is, amennyiben például a reakcióközeg hőkapacitásáról, sűrűségéről, viszkozitásáról vagy közepes hővezetési tényezőjéről van szó, függvényei a Φ_G relatív gázfázis-tartalomnak, s így valamennyi ilyen paraméter járulékosan függ a relatív gázfázis-



-tartalomtól.

A primer diszperziók előállításához, és a mikrokapszulák felépítési reakciójához fontos értékek ebben az összefüggésben az alapvető értékek, mint a hőmérséklet, összetétel (receptura), stb. mellett a gázfázis-rész, a specifikus energiabevitel és a Reynolds-szám. Utóbbiak természetesen a két eljárási művelethez különböző értékűek. A mikrokapszula-felépítés műveletéhez a nagy specifikus energiabevitel miatt még fontos a termikus szabályozás, és az ezzel kapcsolatos paraméterek, mint a Nu (Φ_G), A/V , hőátmeneti koefficiens (α), Pr (Φ_G), stb. Ezek a megfontolások érvényesek a következőkben megnevezett lehetséges eljárásváltozatokra is.

Egy konkrét eljárásváltozat abból áll, hogy a primer diszperzió előállítását folyamatos reaktorban végezzük, és ehhez jobban megfelelnek a csőreaktorok, szűken definiált tartózkodási időikkel mint a keverőkazán reaktorok. A polimerizációs paraméterek, a reaktor-geometria és a közepes tartózkodási idő megfelelő megválasztásával egy csőreaktornál egyszerű módon biztosítható, hogy a polimerizáció a csőreaktor végén teljesen végbemenjen. Mint egy szakaszos reaktornál, fennáll egy on-line analízis lehetősége.

A csőreaktor végénél beiktatható továbbá egy többlépéses rotor-sztator rendszer a mikrokapszulák felépítési reakciójához, így az egész eljárás egyetlen készülékben keresztülvihető, és a két eljárási művelet a polimer diszperzió előállítása és a mikrokapszulák felépítési reakciója egymástól mégis el van különítve.

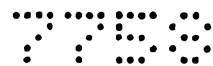
Egy másik eljárásváltozat szerint hurkos reaktor (Schlaufenreaktor) alkalmazható, amely egy folyamatos vagy adott esetben szakaszos keverőkazán külső hurokkal, amelyben egy egy- vagy többszakaszos in-line diszpergáló egység, illetve egy egy- vagy többszakaszos rotor-sztator rendszer van elhelyezve, amely járulékosan biztosítani tudja a szállítási teljesítményt a külső hurokhoz.

Ebben az esetben a primer diszperzió előállítására a keverőkazán tartományában történik mérsékelt keverési körülmények között, zárt hurokkal, vagy a teljes hurkos reaktorban, nyitott hurokkal, és pedig olyan forgási körülmények között, amelyek megfelelően beállított fordulatszám-tartományban öngázosodást nem tesznek lehetővé.

A nyitott hurokkal végzett eljárásnak az az előnye, hogy a monomer mikrobekeverését a vizes oldatba, a monomer célzott adagolásával a rotor-sztator egység hozzáfolyási tartományába kiváltképpen előnyösen lehet alakítani.

A reakció befejeződése után vagy kinyitjuk a hurkot, és azután a hurkon át integrált rotor-sztator egységen keresztül a mikrokapszulák felépítési reakciója lehetővé válik, vagy a kezdetől fogva nyitott hurok mellett a rotor-sztator egység fordulatszám-tartományát megfelelően növeljük. Ez alatt az eljárási lépés alatt öngázosodás foganatosítható a keverőkazán tartományában egy tromba felett vagy külső gázosítás célzott adagolás formájában a rotor-sztator egység hozzáfolyási tartományában.

Ez utóbbi eljárás a pontos, szabályozható bevitel előnyét biztosítja.



Tekintettel a mikrokapszula-előállítási eljárás lehetőleg egyszerű méretnövelésére, valamennyi fent említett eljárást, amelyek egy rotor-sztator egységgel bírnak egy hurkos reaktor cirkulációs csövében vagy egy folyamatos áramlási cső csőrészében, előnyben kell részesíteni a pusztán keverőkazános eljárással szemben. Ennek egyik oka, hogy a keverőkazán térfogatának vagy az előállítani kívánt térfogatnak a léptéknöveléséhez az in-line diszpergáló rendszert nem szükséges feltétlenül megfelelően növelni, hanem csupán az üzemidőt kell beállítani. A további okot az a tény szolgáltatja, hogy egy rotor-sztator egység diszpergáló hatása egy átáramoltatott csőben általában könnyebben határozható meg mennyiségileg mint egy keverőreaktorban, s ezáltal a léptéknövelés ugyancsak jelentősen előnyösebb.

Mindkét eljárási művelet befejezése után a reakciókeverék tovább feldolgozható.

A gázzal töltött mikrokapszulákat ajánlatos a reakcióközegtől elkülöníteni.

Ez egyszerű módon elvégezhető a sűrűségkülönbség kihasználásával, flotálással vagy centrifugálással. A gázzal töltött mikrokapszulák mindkét esetben flotátumot képeznek, amely a reakcióközegtől könnyen elválasztható. Az így kapott flotátum azután egy fiziológiásan elviselhető vivőanyaggal, a legegyszerűbb esetben vízzel vagy fiziológiás nátrium-klorid-oldattal felvehető.

A szuszpenzió közvetlenül beadható. Adott esetben hígítás ajánlatos.

A szétválasztási folyamat egyszer vagy többször is megismé-



telhető. A flotációs körülmények célzott beállításával a frakciók meghatározott tulajdonságokkal kitermelhetők.

A szuszpenziók igen hosszú időtartamon át stabilak, és a mikrokapszulák nem aggregálódnak.

Az eltarthatóság még javítható liofilizálással, adott esetben polivinilpirrolidon, polivinilalkohol, zselatin, humán szérumalbumin vagy más, a szakember részére szokásos, alacsony hőfokot védő (Kryoprotektor) anyag hozzáadása után.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

1 literes üvegreaktorban, amelynél az átmérő és magasság aránya 0,5, 800 ml víz pH-értékét 0,1 n sósav hozzáadásával 2,5-re és a reaktor hőmérsékletét 290,5 K értékre beállítjuk. Propellerkeverővel végzett, a levegő bevitelének elkerülésére mérsékelt keveréssel 8,0 g oktoxinolt viszünk be, és az elegyet addig keverjük, amíg az oktoxinol tökéletesen feloldódik. Ezután azonos keverési feltételek mellett 5 perc alatt 11,20 g ciánakrilsav-butyl-észtert csepegtetünk az elegyhez és az oldatot további 30 percig keverjük. Miután a polimerizáció befejeződött, a polimer diszperziót a nagyobb polimer részecskék leválasztása céljából megsűrjük. A megsűrzt diszperziót rotor-sztator keverővel nagy nyírási grádiens mellett 60 percig keverjük. Az intenzív keverés következtében a reakcióközeg öngázosodása jön létre, erős habképződést eredményezve. A reakció befejeződésekor gázzal töltött mikrokapszulák krémesedő rétege alakul ki.

A flotátumot a reakcióközegetől elválasztjuk, és injekciós



célokra 600 ml vízzel felvesszük. Ezután 60 g polivinilpirrolidont oldunk fel az alapanyagban, a szuszpenziót 5 g-os adagokban kikészítjük és liofilizáljuk.

2. példa

2 literes üvegreaktorban, amelynél az átmérő és a magasság aránya körülbelül 0,5, és külső hurokkal rendelkezik egy egylépcsős rotor-sztator egységgel, 1 liter 1 %-os oktoxinol-oldatot készítünk elő 2,5 pH-értékkel, majd 5 perc alatt 14 g ciánakrilsav-butyl-észtert csepegtetünk hozzá, és az oldatot 30 percig keverjük, anélkül, hogy levegőt vinnénk be a reakciókeverékbe.

Ezután a külső hurkot 60 percre bekapcsoljuk a körfolyamatba. Az üvegreaktorban a keverőt úgy állítjuk be, hogy a reakciókeverék öngázosodása következzen be. A kísérlet végén krémesedő réteg alakul ki.

A flotátumot a reakcióközegtől elválasztjuk, és 1,5 liter vízzel felvesszük injekciós célokra. Ezután 150 g polivinilpirrolidont oldunk fel az alapanyagban, a szuszpenziót 10 g-os adagokban kikészítjük és liofilizáljuk.

3. példa

50 literes acélreaktorba, amelynek átmérő és magasság aránya körülbelül 0,5, külső hurokkal ellátott háromlépcsős rotor-sztator keverőegységgel, 30 l 1 %-os oktoxinol-oldatot készítünk, amelynek pH-értéke 2,5. A külső hurokba 430 g ciánakrilsav-butyl-észtert viszünk be, közvetlenül a rotor-sztator keverőegység előtt. A rotor-sztator egységet közben úgy üzemeltetjük, hogy a közeg

öngázosodása ne következzen be. Az oldatot 30 percig keringtetjük a külső hurokban.

Ezután külső gázosítást végzünk a külső hurokban, levegővel, közvetlenül a nagy fordulatszámú működő háromlépcsős rotor-sztator keverőegység előtt. Az oldatot ezalatt további 60 percig keringtetjük a külső hurokban. A kísérlet végén krémes réteg keletkezik. A flotátumot elválasztjuk a reakcióközegtől és 35 liter vízzel felvesszük injekciós célokra. Ezt követően 3,5 kg polivinilpirrolidont oldunk fel az alapkeverékben, a szuszpenziót 7,5 g-os adagokban kikészítjük, és liofilizáljuk.

4. példa

1 literes üvegreaktorban, amelynek átmérő-magasság aránya 0,5, 800 ml víz pH-értékét 0,1 n sósav hozzáadásával 1,50-re, és a reakcióhőmérsékletet 288 K-ra beállítjuk. Propellerkeverővel végzett mérsékelt keverés mellett, a levegő bevitelét elkerülve, 8,0 g alkil-aril-éter-sulfátot (Disponil AES 72) adunk az elegyhez, és addig keverjük, amíg a tenzid tökéletesen feloldódik. Ezután azonos keverési körülmények között, 5 perc időtartam alatt 11,20 g ciánakrilsav-butyl-észtert csepegtetünk be, és az oldatot 30 percig keverjük. Miután a polimerizáció befejeződött, a polimer diszperziót a nagyobb polimer-részecskék leválasztása céljából megszűrjük.

A megszűrt diszperziót 60 percig nagy nyírási gradiens (kb. 14.000 s^{-1}) mellett Ultraturrax készülékkel kezeljük. Az intenzív keverés következtében automatikusan levegő jut a reakcióközegbe, aminek következtében erős habképződés lép fel. A reakció befeje-

zódése után a gázzal töltött mikrokapszulák krémesedő rétege képződik.

A flotátumot a reakcióközegtől elválasztjuk, és 600 ml vízzel felvesszük injekciós célokra. Ezután 60 g polivinilpirrolidint oldunk fel az alapkeverékben, a szuszpenziót 5 g-os adagokban kikészítjük és liofilizáljuk.

5. példa

1 literes üvegreaktorban, amelynek átmérő/magasság aránya 0,5, 1000 ml víz pH-értékét 0,1 n sósav hozzáadásával 2,50-re, és reaktorhőmérsékletét 288 K-ra beállítjuk. A levegőbevitel elkerülésére propellerkeverővel végzett mérsékelt keverés mellett 10,0 g polivinilalkoholt (Mowiol 4-88) adunk az elegyhez, és addig keverjük, míg a tenzid teljesen feloldódik. Ezután a fentivel azonos keverési feltételek mellett, 5 perc időtartam alatt 14,0 g ciánakrilsav-butyl-észtert csepegtetünk be, és az oldatot 45 percig keverjük. Miután a polimerizáció befejeződött, a polimer diszperziót a nagyobb polimer részecskék leválasztása céljából megszűrjük.

A szűrt diszperziót 60 percig nagy nyírási grádiens (kb. 14.000 s^{-1}) mellett Ultraturnax készülékkel kezeljük. Az intenzív keverés következtében automatikusan levegő jut a reakcióközegbe, s ennek erős habképződés a következménye. A reakció befejeződése után a gázzal töltött mikrokapszulák krémesedő rétege alakul ki.

A flotátumot a reakcióközegtől elválasztjuk, és 1.500 ml vízzel injekciós célokra felvesszük. Ezután 150 g polivinilpirrolidont oldunk fel az alapanyagban, a szuszpenziót 5 g-os meny-

nyiségekben kisereljük és liofilizáljuk.

Hivatkozott szakirodalom jegyzéke

- [1] J. ROELANDT
Contrast echocardiography (review)
Ultrasound Med. Biol. 8., S. 471-492, 1982
- [2] US-Patent 4,276,885, 04.05.1979
E.G. TICKNER ET. AL.
Ultrasonic Image Enhancement
Rasor Associates, Inc.
- [3] Europäisches Patent EP 0 052 575, 17.11.1980
S. RASOR, E. G. TICKNER
Composition generatng microbubbles
Schering AG
- [4] Europäisches Patent EP 0 122 624, 15.04.1983
J. HILLMANN ET AL.
Mikrokapsel und Gasbläschen enthaltendes Ultraschallkontrastmittel
Schering AG
- [5] Europäisches Patent EP 0 123 235, 15.04.1983
J. HILLMANN ET AL.
Mikrokapsel und Gasbläschen enthaltendes Ultraschallkontrastmittel
Schering AG
- [6] Europäische Patentschrift EP 0 324 938 B1, 29.12.1987
K. J. WIDDER, P. J. WESTKAEMPER
Concenrated stabilized microbubble-type ultrasonic imaging

- agent and method of production*
- [7] Europäische Patentschrift EP 0 398 935 B1, 05.02.1988
M. STEIN ET AL.
*Ultraschallkontrastmittel, Verfahren zu deren Herstellung
und deren Verwendung als
Diagnostika und Therapeutika*
Schering AG
- [8] Europäische Patentschrift EP 0 458 749, 18.05. 1990
D. BICHON ET AL.
*Mit Gas oder Luft gefüllte polymere Mikrokapseln,
verwendbar in Form von Suspension bei flüssigen Trägern für
Ultraschall-Echographie*
Bracco Int
- [9] Europäische Patentschrift EP 0 535 387 B1, 03.09.1990
V. KRONE ET AL.
*Echogene Partikel, Verfahren zu deren Herstellung und deren
Verwendung*
Hoechst AG
- [10] Europäisches Patent EP 0 644 777 B1, 13.06.1992
M. STEIN ET AL.
*Microparticles, method of producing them and their use for
diagnostic purposes*
Schering AG

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Többlépéses eljárás gázzal töltött mikrokapszulák előállítására, azzal jellemezve, hogy egy első eljárási műveletben polimerizáljuk a burkolatot képező anyagot, és egy ettől térben és/vagy időben elkülönített eljárási műveletben képezzük a mikrokapszulákat felépítő eljárással.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomer polimerizációját vizes oldatban olyan keverési körülmények között végezzük, hogy a gázfázisrész a kevert közegben $< 1 \%$.

3. Az 1-2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzióból diszpergáló körülmények között úgy végezzük, hogy a gázfázisrész a diszpergált közegben $> 1 \%$, előnyösen nagyobb mint 10% .

4. Az 1-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomer polimerizációját olyan szakaszos, félig folyamatos vagy folyamatos keverőkazánban végezzük, amelynek átmérő/magasság aránya $0,3-2,5$.

5. Az 1-4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomer polimerizációját olyan szakaszos, félig folyamatos vagy folyamatos keverőkazánban végezzük, amelynek átmérő/magasság aránya $0,3-2,5$, és külső hurokkal van ellátva (Schlaufenreaktor) amelybe egy vagy többlépcsős diszpergáló egység van kapcsolva, ezt a reakció kezdetén vagy később kapcsoljuk a reaktorhoz.

6. Az 1-5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogy a monomer polimerizációját függőleges, ferde vagy oldalt elrendezett keverővel végezzük, a keverő átmérőjének és a reaktorátmérőnek az aránya 0,2-0,7 tartományú.

7. Az 1-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomer polimerizációját folyamatosan üzemeltetett áramlási csőreaktorban végezzük.

8. Az 1-7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomer polimerizációját egy kifelé a légkörbe tokozott, hidraulikusan töltött tartályban végezzük.

9. Az 1-8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzióból egy diszpergáló egységgel végezzük.

10. Az 1-9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzióból egy rotor-sztator rendszerrel végezzük.

11. Az 1-10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzióból egy rotor-sztator rendszerrel oly módon végezzük, hogy a reakciókeverék felett álló gázt viszünk be (öngázosodás) és/vagy aktív gázt viszünk be a reakciókeverékbe (külső gázosítás).

12. Az 1-11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzióból egy rotor-sztator rendszerrel úgy végezzük, hogy ez egy olyan keverőkazánban van elhelyezve, amelynek átmérő/magasság aránya 0,3-2,5.

13. Az 1-12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mikrokapszulák felépítését egy polimer primer diszperzió-



ból, egy olyan rotor-sztator rendszerrel végezzük, amely egy hurokos reaktor (Schlaufenreaktor) külső hurokjában van elhelyezve.

14. Az 1-13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több következő monomert alkalmazunk: laktidokat, az akrilsav alkil-észtereit, a metakrilsav alkil-észtereit és előnyösen a ciánakrilsav alkil-észterét.

15. Az 1-14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több következő monomert alkalmazunk: butil-, etil- és izopropil-ciánakrilsavat.

16. Az 1-15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a monomert 0,1-60 %, előnyösen 0,1-10 % koncentrációban adjuk a savas vizes oldathoz.

17. Az 1-16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több következő tenzidet alkalmazunk: alkil-aril-poli(oxietilén)-szulfát-alkálisói, dextrán, poli(oxietilén), poli(oxipropilén)-poli(oxietilén)-tömbpolimerek, etoxilezett zsíralkoholok (Cetomacrogole), etoxilezett zsírsavak, alkilfenol-poli(oxietilének), alkil-fenol-poli(oxietilének) és aldehidek kopolimerei, a szorbitán parciális zsírsav-észtereit, a poli(oxietilén)-szorbitán parciális zsírsav-észtereit, a poli(oxietilén)-zsírsav-észtereit, a poli(oxietilén)-zsíralkohol-éterei, a szacharóz zsírsav-észtereit vagy a makrogol-glicerín-észter, polivinilalkoholok, poli(oxietilén)-hidroxizsírsav-észter, a többértékű alkoholok makrogoljai, parciális zsírsav-észterek.

18. Az 1-16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több következő tenzidet alkalmazunk: etoxilezett nonil-fenol, etoxilezett oktil-fenol, aldehidek és oktil-fenol-



-poli(oxietilén) kopolimerei, etoxilezett glicerín-parciális-zsírsav-észter, etoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, poli(oxietilén)-hidroxisztearát, poli(oxipropilén)-poli(oxietilén)-tömbpolimerek < 20.000 móltömeggel.

19. Az 1-16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több következő tenzidet alkalmazunk: (p-oktil-fenol)-poli(oxietilén) átlag 9-10 etoxicsoporttal (= oktoxinol 9, 10), (p-nonil-fenol)-poli(oxietilén) átlag 30/40 etoxicsoporttal (= például Emulan[®] 30/Emulan[®] 40), (p-nonil-fenol)-poli(oxietilén)-szulfát-nátriumsó átlag 28 etoxicsoporttal (= például Disponil[®] AES), poli(oxietilén)-glicerín-monosztearát (= például Tagat[®] S), polivinilalkohol 600-700 polimerizációfokkal és 85-90 % hidrolizisfokkal (= például Mowiol[®] 4-88), poli(oxietilén)-660-hidroxisztearinsav-észter (= például Solutol[®] HS 15), formaldehid és (p-oktil-fenol)-poli(oxietilén) kopolimer (= például Triton[®] WR 1339), polioxipropilén-polioxietilén tömbpolimerek körülbelül 12.000 móltömeggel és körülbelül 70 % polioxietilén-résszel (= például Lutrol[®] F 127), etoxilezett cetil-sztearilalkohol (= például Cremophor[®] A 25), etoxilezett ricinusolaj (= például Cremophor[®] EL)...

20. Az 1-19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tenzidet vagy tenzideket 0,1-10 % koncentrációban alkalmazzuk.

21. Az 1-20. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy legalább egy eljárási műveletet savas vizes oldatban végzünk.

22. Az 1-21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

28. Mikrorészecske, amelyet az 1-27. igénypont szerinti eljárással állítunk elő.

Book 1 in typeset, Andrassy in 115
Book 2 in typeset, Andrassy in 115
Book 3 in typeset, Andrassy in 115