SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 05.09.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9318288.9

(32) Dátum priority: 03.09.93

(33) Krajina priority: GB

(43) Dátum zverejnenia: 07.08.96

(86) Číslo PCT: PCT/GB94/01923, 05.09.94

(21) Číslo dokumentu:

260-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

B 01F 17/00,
A 61K 49/00

(71) Prihlasovateľ: NYCOMED IMAGING AS, Oslo, NO;

(72) Pôvodca vynálezu: Dugstad Harald, Oslo, NO;
Foss Per Antonius, Oslo, NO;
Klaveness Jo, Oslo, NO;
Redford Keith, Hagan, NO;
Rongved Pal, Nesoddtangen, NO;
Skurtveit Roald, Oslo, NO;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kontrastné činidlo, spôsob jeho výroby a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Kontrastné činidlo založené na polyméroch, obsahujúce plyn, tvorené mikrobublinami plynu, enkapsulovanými nepolymerizovateľnými, steny tvoriacimi sledovými alebo očkovanými kopolymérmi tenzidmi. Polymérne tenzidy sú výhodne biologicky odbúrateľné a zahŕňajú sledové alebo očkované kopolyméry, ktoré obsahujú zoskupenia vzorca (I): $-(O)_m-CO-O-C(R^1R^2)-O-CO-(O)_n-$, kde R^1 a R^2 každé znamená atóm vodíka alebo uhlíkom viazanú jednoväzbovú organickú skupinu, alebo R^1 a R^2 spolu tvoria uhlíkom viazanú dvojväzbovú organickú skupinu, m a n každé z nich je 0 alebo 1.

Kontrastné činidlo, spôsob jeho výroby a jeho použitie

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na nové kontrastné činidlá, bližšie na kontrastné činidlá, obsahujúce plyn, ktoré sú použiteľné pri diagnostickom zobrazovaní a na nové polyméry, použiteľné na prípravu uvedených kontrastných činidiel.

Doterajší stav techniky

Je všeobecne známe, že zobrazovanie pomocou ultrazvuku je potenciálne cenným diagnostickým prostriedkom, napríklad pri štúdiách cievnej sústavy, najmä v kardiografii a pri štúdiu mikrocievnej sústavy tkanív. Na zlepšenie akustických obrazov sa doteraz navrhli rôzne kontrastné látky, vrátane suspenzií tuhých častíc, emulgovaných kvapalných kvapôčok, plynných bublín a enkapsulovaných plynov, alebo kvapalín. Všeobecne sa uznáva, že kontrastné látky, ktoré majú nízku hustotu a ktoré sú ľahko stlačiteľné, sú účinné najmä pri vzniku akustického spätného rozptylu. Preto sa venuje primeraný záujem príprave sústav, v ktorých je obsiahnutý plyn, alebo v ktorých plyn vzniká.

Kontrastné prostredia, ktoré obsahujú plyn sú známe tiež ako účinné kontrastné látky pri zobrazovaní pomocou magnetickej rezonancie (MR), napríklad ako kontrastné látky, schopné znižovať intenzitu MR signálu. Kontrastné prostredia s obsahom kyslíka predstavujú tiež potenciálne užitočné paramagnetické kontrastné látky pre MR.

Aj v oblasti zobrazovania pomocou röntgenového žiarenia sa pozorovalo, že sa môžu použiť plyny, ako je napríklad oxid uhličitý, ako negatívne orálne kontrastné látky.

Počiatočné štúdie s plynovými bublinami, vznikajúcimi *in vivo* vnútrosrdcovou injekciou fyziologicky prípustných látok poukázali na potenciálnu výhodnosť bublín ako kontrastných látok v echokardiografii; použitie takýchto techník je však v praxi značne obmedzené v dôsledku krátkej ži-

votnosti voľných bublín. Preto vznikol záujem o spôsoby stabilizácie plynných bublín pre echokardiografiu a ostatné ultrazvukové štúdie, napríklad použitím emulgátorov, olejov, zahusťovačov alebo cukrov, alebo vložením alebo enkapsuláciou (zapuzdrením) plynu alebo jeho prekurzora do sústav rôznych polymérov, napríklad do polymérnych mikročastíc s uzavretým plynom.

Napríklad, na dosiahnutie zlepšenia ultrazvukového obrazu zverejňuje WO 80/02365 použitie želatínou enkapsulovaných plynových mikrobublín. Z pohľadu hrúbky enkapsulačného povlaku nemajú však uvedené mikrobubliny primeranú stálosť rozmerov, výhodných pri použití v echokardiografii (1 až 10 μm).

US spis A-4774958 zverejňuje použitie disperzií mikrobublín, stabilizovaných enkapsuláciou v denaturovanej bielkovine, napríklad v albumíne ľudského séra. Tieto sústavy dovoľujú prípravu sústav mikrobublín, ktoré majú veľkosť napríklad 2 až 5 μm, ale stále nedovoľujú účinnú viditeľnosť ľavej časti srdca a myokardu. Použitie uvedených látok, odvodených od bielkovín môže spôsobiť ťažkosti z hľadiska možných alergických reakcií.

EP-A-0327490 zverejňuje *inter alia* ultrazvukové kontrastné látky, pozostávajúce z mikročasticových syntetických biologicky odbúrateľných polymérov, ktoré obsahujú plyn alebo prchavú kvapalinu (to znamená kvapalinu s teplotou varu menej ako 60 °C) vo forme voľnej alebo viazanej. Predstavitelia syntetických biologicky odbúrateľných polymérov zahrnujú polyestery hydroxykarboxylových kyselín, polyalkylkyanoakryláty, polyaminokyseliny, polyamidy, polyakrylované sacharidy a polyortoestery.

Podobné biologicky odbúrateľné mikročasticové polyméry, založené na polymerizovaných aldehydoch sa opisujú v EP-A-0441468. V EP-A-0458079 sa zasa opisujú sústavy mikročastíc, založené na derivátoch poly(aminokyselín) - poly(cyklických imidoch).

Ultrazvukové kontrastné látky z mikročastíc, obsahujúce amylózu alebo syntetické biologicky odbúrateľné polyméry

a plyn alebo prchavú kvapalinu sa opisujú v WO 89/06978.

EP-A-0458745 opisuje vzduchom alebo plynom naplnené mikrobalóniky, ktorých enkapsulačný materiál je deformovateľný a pružný medzifázovo uložený polymér, ktorý je najmä biologicky odbúrateľný; príklady zahrnujú polysacharidy, polyaminokyseliny, polylaktidy, polyglykolidy, laktidové a laktónové kopolyméry, polypeptidy, proteíny, polyortoestery, polydioxanóny, poly-β-aminoketóny, polyfosfazány, polyanhydridy a poly(alkylkyanoakryláty). Mikrobalóniky sa bežne pripravujú emulznými technikami, ktoré usmerňujú ukladanie polyméru okolo kvapôčok prchavej kvapaliny, ktorá sa následne vyparí. Uvedené techniky zvyčajne vyžadujú použitie povrchovo aktívnych látok (tenzidov), napríklad lecitínov, mastných kyselín alebo ich esterov s polyoxyalkylénovými zlúčeninami ako je polyoxyetylénglykol alebo polyoxypropylénglykol za účelom stabilizácie emulzie.

Všeobecne sa vyžaduje, aby polymérne kontrastné látky boli biologicky odbúrateľné a tak umožňovali ich konečné vylúčenie zo subjektu, alebo pohltenie skúšaným subjektom. V mnohých prípadoch sa preto navrhuje použiť polyméry ako sú polyestery, polyanhydridy, polykarbonáty, polyamidy a polyuretány, ktoré sú biologicky odbúrateľné ako dôsledok citlivosti ich esterových, amidových alebo uretánových skupín k enzymatickej hydrolýze *in vivo*.

Podstata vynálezu

V našej zverejnenej medzinárodnej prihláške patentu číslo WO 93/17718 sa opisujú kontrastné látky, založené na polyméroch, o ktorých sa uvádza, že majú vysokú a kontrolovatelnú úroveň biologickej odbúrateľnosti *in vivo* na základe prítomnosti metylénového diesterového zoskupenia v polyméri, ktorý má vzorec

$$- (O)_m - CO - O - C(R^1R^2) - O - CO - (O)_n - \qquad (I)$$

(kde R^1 a R^2 každé znamená vodíkový atóm alebo uhlíkom via-

zanú jednoväzbovú organickú skupinu, alebo R^1 a R^2 spolu tvoria uhlíkom viazanú dvojväzbovú organickú skupinu, m a n sú každé nula alebo 1). Uvedené štruktúrne jednotky sa rýchlo odbúravajú najmä bežnými esterázovými enzýmami, ale sú pomerne stále, ak tieto enzýmy nie sú prítomné.

Uvedené polyméry sa môžu formulovať do mikročastíc a/alebo balónikov, obsahujúcich kontrastné látky, pomocou napríklad emulgačných techník, ako sa opisujú v uvedenom EP-A-0458745. Bežne bude nevyhnutné, aby v sústave bolo dispergačné činidlo, napríklad aby bol počas spracovania prítomný tenzid. Predpokladom je, aby tenzid bol fyziologicky prípustný a ak sa to vyžaduje, aby bol zachovaný aj v konečnom výrobku, napríklad na zlepšenie dispergačnej schopnosti a/alebo stálosti mikročastíc s kontrastnou látkou a/alebo mikrobalónikov v určitom nosnom prostredí.

WO92/17212 opisuje kontrastné látky na základe polymérov, pozostávajúce z mikrobublín plynu alebo plynového prekurzora, enkapsulovaných neproteínovým zosieťovaným alebo polymerizovaným amfifilným štruktúrnym zoskupením so vzorcom (I), uvedeným vyššie. Uvedené kontrastné látky môžu sa pripraviť napríklad emulgáciou polymerizovateľného amfifilu, napríklad tak, aby sa získala emulzia typu olej vo vode, v ktorej prchavé a s vodou nemiešateľné organické rozpúšťadlo je enkapsulované amfifilným štruktúrnym zoskupením, napríklad vo forme micel, a potom zosieťovaním alebo polymerizáciou amfifilného štruktúrneho zoskupenia a ak sa vyžaduje, odstránením prchavého organického rozpúšťadla, napríklad odparením. Bude vítané, ak povrchovo aktívne vlastnosti polymerizovateľných amfifilov dovolia pri emulgácii vylúčiť nevyhnutnosť použitia osobitne pridávaného tenzidu. Polymerizovateľné amfifily môžu napríklad samy obsahovať vlastné polymérne zoskupenia, napríklad hydrofilné polymérne skupiny ako sú polyoxyetylénové reťazce, ako aj polymerizovateľné zoskupenia, napríklad (met)akrylové alebo iné polymerizovateľné alkenylové alebo alkynylové skupiny, a hydrofóbne skupiny ako sú alkylové skupiny s dlhým reťazcom.

Tento vynález je založený na zistení, že kontrastné

látky, založené na polyméroch a obsahujúce plyn, v ktorých sú mikrobubliny plynu enkapsulované nepolymerizovateľnými, steny tvoriacimi sledovými alebo očkovanými polymérnymi tenzidmi poskytujú mnohé výhodné vlastnosti.

Takéto kontrastné látky sa vyznačujú výbornou stálosťou pri skladovaní a po ich podaní dobrou stálosťou a kontrastným účinkom *in vivo*, často po niekoľkonásobnom prechode v prípade injekčného intravenózneho podávania; môžu byť tak navrhnuté, aby potom podliehali rýchlemu biologickému odbúraniu. Naviac možno výberom druhu a veľkosti rôznych častí alebo domén sledového alebo očkovaného kopolyméru ovplyvňovať vlastnosti kontrastných látok, ako je ich stálosť, schopnosť rozptýlenia v prostredí, biologické vlastnosti atď.

Výhodná ja tiež skutočnosť, že kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu rýchlo a ľahko pripraviť zo sledových alebo očkovaných kopolymérnych tenzidov, ako sa opisuje napríklad v ďalšom texte. Tak použitie predpolymerizovaného kopolymérneho, steny vytvárajúceho tenzidu ako východiskového materiálu, umožňuje obísť nevyhnutnosť polymerizačných alebo sieťotvorných reakcií, ako sú napríklad v WO 92/17212, ktoré vyžadujú následné odstraňovanie vedľajších produktov a/alebo zvyškov z materiálu - produktu, ako sú iniciátory, aby sa dosiahla fyziologická prípustnosť materiálov. Kontrastné látky, ktoré sa získajú priamo z východiskových polymérnych materiálov môžu byť aj viac štruktúrne celistvé ako látky, získané zosieťovaním alebo polymerizačnými reakciami. Vďaka povrchovo aktívnym vlastnostiam uvedených východiskových sledových alebo očkovaných polymérnych tenzidov možno pripraviť kontrastné látky podľa tohto vynálezu technikou emulgovania bez použitia osobitne pridávaných tenzidov/emulgátorov, hoci ich použitie sa nevylučuje tam, kde je v určitom uskutočnení tohto vynálezu účelné, ako bude uvedené ďalej.

Podľa jedného aspektu tento vynález zahrnuje kontrastnú látku, obsahujúcu mikrobublinky, enkapsulované nepolymerizovateľným, steny vytvárajúcim, sledovým alebo očkovaným kopo-

lymérnym tenzidom.

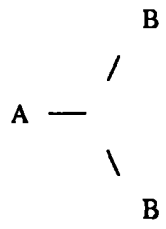
Výraz "nepolymerizovateľný" sa tu používa vo vzťahu k polymérnemu tenzidu tak, že vyjadruje, že tento materiál normálne nebude ďalej polymerizovať, napríklad v priebehu prípravy alebo použitia kontrastných látok podľa tohto vynálezu. Je zrejmé, že kopolymérny tenzid môže byť však schopný ďalších polymerizačných reakcií v podmienkach, ktoré sú viac extrémne, ako podmienky, s ktorými možno rátať pri použití kontrastných látok.

Výraz "steny tvoriaci" sa v texte používa vo vzťahu k kopolymérnemu tenzidu tak, že vyjadruje inherentnú schopnosť uvedeného materiálu interakciou vytvárať enkapsulovanú štruktúru, ktorá má vyžadovaný stupeň celistvosti bez toho, že by jej vznik vyžadoval na stabilizovanie uvedenej štruktúry chemické reakcie, ako je zosieťovanie alebo ďalšia polymerizácia. Takéto štruktúry môžu mať napríklad formu tuhých mikročastíc, napríklad obsahujúcich jednu alebo viac enkapsulovaných mikrobubliniek, alebo formu membrán alebo filmov, obaľujúcich plynové mikrobublinky, dispergované v kvapalnom nosiči.

Povrchovo aktívne vlastnosti kopolymérov, použitých do kontrastných látok podľa tohto vynálezu, sú v kopolyméroch určované prítomnosťou oddelených oblastí alebo domén, ktoré sú odlišne lyofilné. Najbežnejšia je prítomnosť jednej alebo viacerých oblastí alebo domén hydrofilných a súčasne prítomnosť jednej alebo viacerých hydrofóbnych oblastí alebo domén, takže kopolymér má amfifilné vlastnosti. Možno však tiež použiť kopolyméry, obsahujúce samostatné oblasti alebo domény, ktoré napríklad majú odlišný stupeň hydrofilnosti.

Sledové kopolymérne tenzidy, ktoré sa môžu použiť na kontrastné látky podľa tohto vynálezu obsahujú sledové kopolyméry, ktoré majú dve alebo viac oblastí s odlišnou lyofilnosťou, napríklad v lineárnych zoskupeniach dvojitých sledov, trojitých alebo viacnásobných sledov typu A - B, A - B - A, B - A - B, alebo A - B - A - B - A - B, kde A a B sú sledy v polyméroch s rôznou hydrofilnosťou, napríklad hydrofilné a hydrofóbne sledy. Môžu sa tiež použiť

rozvetvené štruktúry, napríklad typu



a makrocyklické štruktúry, napríklad typu



Veľkost jedného alebo druhého typu sledu sa môže podľa požiadavky vybrať tak, aby sled bol pomerne malý, aby sa dosiahla vyžadovaná vyváženosť hydrofilných a hydrofóbnych vlastností. Tak napríklad v prípade sledových kopolymérov, obsahujúcich sled hydrofilných a hydrofóbnych oblastí môže byť výhodné vybrať malé hydrofóbne sledy, aby sa zabezpečilo, že kopolymér bude rozpustný vo vode.

Keď sú prítomné malé sledy, potom môžu vo všeobecnosti zahrnovať oligomérne skupiny spolu s kvázi-polymérnymi skupinami, vrátane monomérnych skupín, čo môže ovplyvniť vlastnosti polyméru (napríklad ako výsledok prítomnosti dlhých reťazcových článkov), a polyméry nemusia mať definovateľnú opakujúcu sa oblasť.

Kopolyméry, ktoré obsahujú uvedené oligomérne alebo kvázi-polymérne sledy sa niekedy v odbore označujú ako "nastavené" alebo "predĺžené" polyméry. Jedna skupina takých predĺžených polymérov, ktorá je vhodná do kontrastných látok podľa tohto vynálezu obsahuje hydrofilné polymérne sledy spojené oligomérnymi alebo kvázi-polymérnymi hydrofóbnymi oblasťami alebo doménami.

Očkované kopolymérne tenzidy, ktoré sa môžu použiť na kontrastné látky podľa tohto vynález obsahujú prvý polymér, ktorý je rozvetvený druhým polymérom s odlišnou pozdĺžnou

lyofilnosťou; ak sa to vyžaduje, prvý alebo druhý polymér môže byť sledový kopolymér; v tomto prípade sa tenzid môže označiť ako sledový-očkovaný kopolymér. Užitočný typ očkovaného kopolymérneho tenzidu zahrnuje hydrofóbnu polymérnu chrbticu, ktorá má po dĺžke vetvenie z hydrofilných polymérov.

Kopolymérne tenzidy na kontrastné látky podľa tohto vynálezu môžu napríklad obsahovať hydrofilné oblasti alebo domény, odvodené od polymérov, ako sú polysacharidy, polyalkoholy, (napríklad polyvinylalkohol), polyvinylpyrolidón, polyetylénglykol a polyaminokyseliny. Môžu sa použiť tiež polyméry, ako sú polyortoestery, polyacetály, polyanhydridy, polyglykolové kyseliny, poly(met)akrylové kyseliny a ich deriváty, ako sú estery, substituované hydrofilnými skupinami. Zvlášť výhodné sú kontrastné látky, obsahujúce kopolymérne tenzidy, v ktorých hydrofilné oblasti alebo domény obsahujú polyetylénglykolové skupiny.

V hydrofilných oblastiach alebo doménach môže byť výhodná prítomnosť skupín s nábojom, pretože ich dobrá rozpustnosť vo vode môže umožniť využitie pomerne malých hydrofilných oblastí alebo domén; vzájomné interakcie medzi nabitými skupinami môžu tiež zvyšovať stálosť disperzií kopolymérnych tenzidov tým, že bránia ich agregácii.

Hydrofóbne oblasti alebo domény v kopolymérnych tenzidoch, použitých do kontrastných látok podľa tohto vynálezu, môžu byť napríklad odvodené od kondenzátov rozpustných v oleji, od polymérov, vytvárajúcich iónové a voľné radikály, napríklad poly(met)akrylátových esterov, polyortoesterov, vinylových a styrénových polymérov, polyacetálov, polyanhydridov, polyglykolových kyselín a ich esterov a éterov a od kopolymérov polymliečnych/polyglykolových kyselín; do týchto polymérov môžu byť napríklad zabudované, alebo uvedené polyméry môžu byť substituované, hydrofóbnymi skupinami, ako sú alkylové, aralkylové alebo arylové skupiny na zvýšenie ich hydrofóbnych vlastností. Hydrofóbne oblasti alebo domény môžu výhodne obsahovať polyesterový reťazec (ktorý môže byť ako oligomérne alebo kvázi-polymérne zoskupenie),

obsahujúci jednu alebo viac alifatických skupín s dlhšími reťazcami (napríklad C_{10-20} polymetylénové skupiny).

Veľkosť jednotlivých hydrofóbnych sledov môže vplývať osobitne u málo vo vode rozpustného kopolymérneho tenzidu na schopnosť vytvárať steny, napríklad kde je táto schopnosť (najmenej aspoň z časti) výsledkom hydrofóbnych interakcií. Dôležitý môže byť aj fyzikálny stav hydrofóbnych sledov, napríklad či majú snahu vytvárať kryštalické alebo amorfné štruktúry a stupeň tvrdosti či mäkkosti štruktúr.

Rôzne oblasti alebo domény kopolymérneho tenzidu môžu byť spojené priamo, alebo pomocou linkera, napríklad obsahujúceho polyvalentný atóm alebo anorganickú skupinu, alebo viacfunkčnú organickú skupinu, ako je monomérny článok, nachádzajúci sa v jednej z oblastí alebo domén.

Ako sa už uviedlo, kontrastné látky, založené na polyméroch by mali byť biologicky odbúrateľné, aby usnadnili ich konečnú elimináciu zo subjektu, alebo pohltenie skúšaným subjektom. Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sú preto biologicky odbúrateľné, to znamená, že obsahujú kopolymérne tenzidy so zabudovanými skupinami alebo väzbami, ktoré sú labilné *in vivo*. Kopolymérne tenzidy môžu napríklad výhodne obsahovať nestále väzby v kyslom prostredí, ako sú napríklad v polyortoesteroch, polyacetáloch, polyanhydridoch, polyglykolových kyselinách a ich éteroch, esteroch a v ich kopolyméroch s polymliečnou kyselinou. Ďalšie potenciálne užitočné kopolymérne zložky, vykazujúce biologickú odbúrateľnosť zahrnujú polysacharidy, polyaminokyseliny, polylaktidy, kopolyméry laktidy/laktóny, polypeptidy, proteíny, polydioxány, poly-β-aminoketóny, polyfosfazény a poly(alkylkyanoakryláty).

Výhodne použiteľná skupina kopolymérnych tenzidov na kontrastné látky podľa tohto vynálezu obsahuje enzymaticky biologicky odbúrateľné metylénové diesterové skupiny, napríklad so vzorcom (I), ako je určený hore. Príklady uvedených skupín sa opisujú v už spomenutých publikovaných prihláškach medzinárodných patentov číslo WO 92/04392 a WO 93/17718, ktoré sú zahrnuté týmto odkazom.

V uvedených skupinách so vzorcom (I) môžu R^1 a R^2 (ak

sú iné ako vodík) napríklad každé znamenať uhlíkom pripojenú hydrokarbylovú alebo heterocyklickú skupinu, napríklad s 1 až 20 atómami uhlíka, napríklad alifatickú skupinu ako je alkylová alebo alkenylová skupina (ktorá má výhodne do 10 atómov uhlíka), cykloalkylová skupina (ktorá má výhodne do 10 atómov uhlíka), aralifatická skupina ako je aralkylová skupina (ktorá má výhodne do 20 atómov uhlíka), arylová skupina (ktorá má výhodne do 20 atómov uhlíka), alebo heterocyklická skupina, ktorá má do 20 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z O, S a N. Takéto hydrokarbylové alebo heterocyklické zoskupenie môže niesť jednu alebo viac funkčných skupín ako sú halogénové atómy alebo skupiny so vzorcom $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OR^5$, $-SR^5$ a $-COOR^6$, kde R^3a R^4 sú každý atóm vodíka, acylové skupiny alebo rovnaké hydrokarbylové skupiny ako sú určené pre R^1 a R^2; R^5 je atóm vodíka, acylová skupina alebo rovnaká skupina, ako je určená pre R^1 a R^2; a R^6 je atóm vodíka alebo rovnaká skupina, ako je určená pre R^1 a R^2. Kde R^1 a R^2 znamená dvojväzbové zoskupenie, potom to môže byť napríklad alkylidénová skupina, alkenylidénová skupina, alkylénová alebo alkenylénová skupina (výhodne taká, ktorá má do 10 atómov uhlíka), ktorá môže niesť jednu alebo viac funkčných skupín ako sa uvádza vyššie.

Jedna výhodná trieda skupín so vzorcom (I) zahrnuje také skupiny, v ktorých R^1 a R^2 je každé vybrané z vodíkových atómov a metylových skupín, napríklad v ktorých R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 znamená metylovú skupinu.

Ak sa vyžaduje, môžu sa vlastnosti steny vytvárajúceho polyméru modifikovať zmäkčovadlom alebo prísadou, zvyšujúcou elastickosť, ako sa opisuje v EO-A-0458745.

Do kontrastných látok podľa tohto vynálezu sa môže použiť akýkoľvek biokompatibilný plyn, napríklad vzduch, dusík, kyslík, vodík, oxid dusný, oxid uhličitý, hélium, argón, fluorid sírový a uhľovodíky, voliteľne fluórované, s nízkou molekulovou hmotnosťou ako sú metán, acetylén alebo chlorid uhličitý. Výhodne sa môžu použiť perfluóralkány ako je perfluórbután alebo perfluórpentán. Uvedený plyn môže byť

voľne uzavretý v štruktúre, vytváranej kopolymérovým tenzidom, alebo môže byť obsiahnutý ako enkapsulovaný. Je zrejmé, že výraz "plyn" sa v texte používa vo význame akejkoľvek látky, ktorá je v plynnom stave pri normálnej teplote ľudského tela 37 °C.

Kontrastné látky podľa tohto vynálezu môžu podľa požiadaviek obsahovať jeden alebo viac prídavných emulgátorov, napríklad vybraných z mastných kyselín (napríklad nasýtené alebo nenasýtené mastné kyseliny s nerozvetveným reťazcom, napríklad obsahujúce 10 až 20 uhlíkových atómov) a ich karbohydrátových a triglyceridových esterov, fosfolipidov (napríklad lecitín), proteínov (napríklad albumín ako je albumín ľudského séra), polyetylénglykoly a sledové kopolyméry (napríklad poly(oxyetylén) - poly(oxypropylén) - poly(oxyetylén)ové sledové kopolyméry ako je Pluronics), vrátane predĺžených polymérov. Emulgátory zo sledového polyméru môžu napríklad mať podobné celkové zloženie ako sledový kopolymér, použitý ako steny vytvárajúci polymérny tenzid, ale má iné hydrofilné/lipofilné vlastnosti ako dôsledok napríklad iného pomeru medzi hydrofilnými a hydrofóbnymi sledmi.

Ak sa to vyžaduje, môžu sa mikročasticové kontrastné látky podľa tohto vynálezu vybaviť povlakom, napríklad povlakom z jedného alebo viacerých povlakových materiálov, ako sú polyetylénglykoly, bielkoviny alebo polysacharidy, napríklad na úpravu ich snahy o zhlukovanie a/alebo na úpravu ich biologických vlastností.

Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu použiť v rôznych diagnostických zobrazovacích technikách, vrátane zobrazovania pomocou ultrazvuku, MR a röntgenového žiarenia. Výhodným znakom tohto vynálezu je použitie uvedených kontrastných látok v diagnostike zobrazovaním pomocou ultrazvuku a v MR zobrazovaní, napríklad ako susceptibilitné kontrastné látky.

Aby sa pri ultrazvukových aplikáciách, ako je echokardiografia dosiahol voľný priechod dýchacím systémom a aby sa dosiahla rezonancia s výhodnou zobrazovacou frekvenciou o asi 0,1 až 15 MHz, bude vhodná priemerná veľkosť použitých

mikrobubliniek 0,1 až 10 μm, napríklad 1 až 7 μm.

V ďalších aplikáciách, napríklad na gastrointestinálne zobrazovanie alebo na vyšetrenie maternice alebo Fallopiových trubíc sa môžu použiť podstatne väčšie bubliny, napríklad s priemernými veľkosťami až do 500 μm.

Mikročasticové kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu uchovávať a dopravovať napríklad v suchej forme, v ktorej sú normálne neobmedzene stále. Pred podaním sa miešajú s vhodným tekutým nosičom (napríklad so sterilnou vodou pre injenkcie, fyziologickým soľným alebo fosfátovým pufrom). Pri tomto spôsobe sa môže koncentrácia injektovanej alebo iným spôsobom podávanej kontrastnej látky meniť v závislosti od presnej povahy zámeru pri využití. Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu uchovávať tiež vo forme suspenzie v uvedených nosičoch, najmä ak pórovitosť polymérnej membrány a enkapsulácie je porovnávateľne nízka a/alebo enkapsulovaný plyn má nízku rozpustnosť v kvapalnom nosiči.

Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť ktorýmkoľvek vhodným spôsobom. Vhodné spôsoby, ktoré vo všeobecnosti vyžadujú interakciu plynu s nepolymerizovateľným, steny vytvárajúcim sledovým alebo očkovaným tenzidom za vzniku vyžadovanej kontrastnej látky tvoria ďalší znak tohto vynálezu.

Mikroenkapsulačné techniky, ktoré reprezentujú spôsoby prípravy enkapsulovaných materiálov so stenami alebo membránami polymérneho materiálu sa opisujú v literatúre, napríklad v "Microencapsulation and Related Drug Processes" od P.D. Deasyho, Marcel Dekker Inc., New York (1984).

Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu vhodne pripraviť emulznými technikami, napríklad takými, aké sú známe v oblasti polymérov. Tieto spôsoby môžu typicky pozostávať z (i) vytvorenia emulzie, obsahujúcej hydrofóbne a hydrofilné fázy, v ktorých je kopolymérny tenzid výhodne rozpustený v dispergovanej fáze suspenzie, alebo sa nachádza na rozhraniach medzi uvedenými fázami a (ii) zo získania vyžadovanej kontrastnej látky z emulzie. Môžu sa pripraviť jednoduché alebo násobné emulzie; v druhom prípade sa kopo-

lymérny tenzid výhodne rozpúšťa v najjemnejšej dispergovanej fáze, alebo sa nachádza na rozhraniach najjemnejších (najviac rozptýlených) dispergovaných fáz. Hlavné násobné emulzné techniky sa opisujú v WO 93/17718.

Hydrofilná/lipofilná rovnováha východiskových materiálov kopolymérneho tenzidu sa môže vybrať tak, aby sa získali kopolyméry vhodné na určitú formu emulzného spracovania. Tak napríklad na spracovanie v oleji rozpustných kopolymérnych tenzidov môže byť výhodné použitie emulzií typu olej vo vode. Na spracovanie kopolymérneho tenzidu, ktorý je čiastočne rozpustný vo vode, možno tiež použiť emulziu typu olej vo vode, kedy vo vode rozpustné sledy sú také, aby spôsobovali silnú interakciu priťahovaním, ktorá dostatočne spomaľuje kinetiku rozpúšťania, čím umožňuje vznik mikročastíc za prítomnosti vody; podobný prístup sa môže zvoliť za použitia emulzie typu voda v oleji a kopolymérného tenzidu, ktorý je čiastočne rozpustný v oleji.

Keď sa vyžaduje použiť kopolymérne tenzidy, koré sa zhromažďujú na fázových rozhraniach, napríklad ako film, alebo osobitná fáza, môže byť ako prísada k ostatným látkam užitočné využiť kopolymérne tenzidy, ktoré sú schopné zhlukovať sa do tekutých kryštaloidných štruktúr, napríklad ako lamelárne fázy, hexagonálne alebo reverzné hexagonálne fázy, kubické fázy, alebo ako iné tekuté alebo tuhé fázy kopolymérnych tenzidov.

Vytvorené hydrofóbne fázy emulzií v zhode s uvedeným aspektom uvedeného spôsobu vynálezu môžu napríklad obsahovať s vodou nemiešateľné organické rozpúšťadlo ako je alifatický, cykloalifatický alebo aralifatický uhľovodík, napríklad obsahujúci do 10 uhlíkových atómov, napríklad n-oktán, cyklooktán, dimetylcyklohexán, etylcyklohexán, metylheptán, etylhexán, toluén, xylén alebo terpén, terpenoid alebo izoprenoid ako je kamfén alebo limonén; haloalkán ako je metylénchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, metylbromid alebo Freon; ester ako je octan etylnatý alebo propylnatý, mravčan butylnatý, alebo propyl alebo izopropyl butyrát alebo izobutyrát; alebo vhodný éter alebo iné lipofilné rozpúšťadlo.

Emulzia sa môže pripraviť napríklad použitím vhodnej techniky, ako je miešanie (výhodne vysokorýchlostné miešanie), sonifikácia - účinkom ultrazvuku, alebo iné druhy zmiešavania (napríklad miešanie s vysokým šmykovým namáhaním). Kopolymérny tenzid sa s výhodou vopred rozpustí v takej látke, ktorá potom vytvára dispergovanú fázu. Je zrejmé, že faktory, ako je rýchlosť miešania budú ovplyvňovať veľkosť pripravených enkapsulovaných mikrobublín; napríklad rýchlejšie miešanie vedie k získaniu menších mikrobublín.

Užitočné uskutočnenie uvedeného spôsobu podľa tohto vynálezu zahrnuje vznik jednoduchej alebo násobnej emulzie, v ktorej je kopolymérny tenzid výhodne rozdelený okolo (tam, kde je to možné tak celkom vo vnútri) rozhrania medzi fázami a odstránenie dispergovanej fázy alebo oboch fáz, napríklad odparením, sušením rozprašovaním alebo výhodnejšie vymrazovaním tak, aby vznikla vyžadovaná mikročasticová kontrastná látka. Emulzia môže byť typu napríklad olej vo vode, voda v oleji alebo voda-v-oleji- -olej-vo-vode a môže sa výhodne vymrazovať alebo spracovať iným spôsobom pod atmosférou plynu, ktorý sa má zabudovať do kontrastnej látky, a ak sa to vyžaduje, tak za zníženého tlaku. Ak sa vyžaduje, môžu sa v emulgačnom postupe použiť emulgátory, ako sú mastné kyseliny a estery, fosfolipidy, proteíny, polyetylénglykoly a sledové kopolyméry (napríklad také, aké už boli opísané).

Keď sa pri uvedenom postupe odstráňuje iba dispergovaná fáza, mikročastice sa môžu získať z disperznej fázy pomocou, napríklad, flotácie alebo filtrácie.

V alternatívnom spôsobe sa roztok kopolymérneho tenzidu vo vhodnom aprotickom polárnom organickom rozpúšťadle (napríklad v sulfoxide ako je dimetylsulfoxid, cyklickom éteri ako je dimetylformamid) mieša s vodnou fázou (napríklad použitím rýchlobežnej miešačky) tak, aby sa zrážal polymérny materiál, ktorý sa môže oddeliť a vymraziť za vzniku mikročasticovej kontrastnej látky podľa tohto vynálezu. Vodná fáza môže výhodne obsahovať polymérny materiál ako je polyvinylalkohol alebo poloxamér (napríklad Pluronic). Uvedené techniky sa opisujú v uvedenom EP-A-0458079.

Ďalší spôsob prípravy zahrnuje vstrekovanie roztoku kopolymérneho tenzidu vo vhodnom organickom rozpúšťadle do tekutého dusíka; ak sa to vyžaduje, môže roztok obsahovať prísady ako je hydroxypropylcelulóza. Voliteľne sa kopolymérny tenzid môže rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle alebo dispergovať napríklad v systéme olej vo vode, voda v oleji alebo v násobnej emulzii. Roztok alebo emulzia sa môže potom sušiť rozprašovaním, napríklad ako sa opisuje v EP-A-0514790.

Na prípravu kontrastných látok podľa tohto vynálezu možno tiež použiť koacervačné techniky, napríklad aké sú známe v tejto oblasti techniky.

Kontrastné látky podľa tohto vynálezu sa môžu tiež pripraviť výberom kopolymérnych tenzidov, ktoré majú dobré filmotvorné vlastnosti v dôsledku ich hydrofilnej/lipofilnej vyváženosti a veľkosti molekúl a ktoré preto majú schopnosť samy sa ukladať ako micelárne alebo lipozómom podobné štruktúry. Také kopolymérne tenzidy sa môžu použiť na prípravu roztokov alebo disperzií amfifilných látok v laminárnej alebo lamelárnej forme, ktoré sa môžu použiť na vytvorenie plyn obsahujúcich mechúrikov, ako sa opisuje v WO 91/15244. Na prípravu echogénnych bubliniek, ako sa opisuje v EP-A-0554213 možu sa použiť zmesi polymérnych tenzidov s fosfolipidmi (ako aj so syntetickými biologicky odbúrateľnými fosfolipidovými derivátmi kopolymérnych tenzidov, pripravených napríklad tak, ako opisuje Laschewsky at al., v J. Am. Chem. Soc., 109 (1987), strana 788), voliteľne so zabudovaním solubilizačného činidla alebo viskozitu zvyšujúceho činidla, ako je glycerol, propylénglykol, glukóza alebo laktóza.

Ešte v inom variante spôsobu prípravy podľa tohto vynálezu sa pripraví emulzia plynu v kvapaline, v ktorej dispergovaná fáza obsahuje plyn, ktorý sa má enkapsulovať, a v ktorej je kopolymérny tenzid rozpustný najmä v tekutej spojitej fáze, a tak vytvára kontrastnú látku, obsahujúcu disperziu plynových mikrobublín, stabilizovaných enkapsulujúcim kopolymérnym tenzidom. Vo výhodnom uskutočnení tohto spôsobu je plynnou dispergovanou fázou perfluórbután alebo

perfluórpentán a disperznou fázou je vodný roztok vo vode rozpustného kopolymérneho tenzidu, napríklad predĺženého polyméru.

Kopolymérne tenzidy, užitočné pri príprave kontrastných látok podľa tohto vynálezu môžu sa napríklad pripraviť spôsobmi, známymi v tejto oblasti techniky, napríklad ako sa opisuje v knihe Polymer Surfactants od Irja Piirma (Surfactant Science Series Vol. 42 - Marcel Dekker, New York, 1992), ktorá je tu zahrnutá týmto odkazom. Tak sa napríklad môžu pripraviť sledové kopolyméry technikami, ako sú spôsob s aktívnou koncovou skupinou, aniónová polymerizácia, katiónová polymerizácia alebo kondenzácia prepolymérov. Očkované kopolyméry sa môžu pripraviť napríklad kopolymerizáciou makromonoméru, obsahujúceho na jednom konci terminačnú časť polyméru a na druhom konci polymerizovateľnú skupinu s druhým monomérom, alebo spôsobom "očkovaním na" alebo "očkovaním z". Vhodné sledové a sledovo-očkované kopolyméry sa opisujú v knihe "Block Copolymers" od D.C. Allporta & W.H. Janesa, (Applied Sciences Publishers Ltd., London 1973).

Hydrofilná/lipofilná vyváženosť kopolymérnych tenzidov bude určovaná faktormi ako je podstata polymérov, tvoriacich jednotlivé sledy a pomer medzi celkovými objemami napríklad hydrofilných a hydrofóbnych sledov. Táto rovnováha sa môže tak vybrať, aby poskytla vhodné polyméry na určitý typ emulgačného postupu, napríklad takého, aký sa opisuje hore.

Sledové a očkované kopolymérne tenzidy, obsahujúce biologicky odbúrateľné zoskupenie vzorca (I) ako bol definovaný hore, sú nové a sú ďalším znakom tohto vynálezu; nové sú aj emulzie obsahujúce takéto kopolymérne tenzidy, napríklad emulzie, obsahujúce fázy s rozdielnou lyofilnosťou, v ktorých je kopolymérny tenzid rozpustený najmä v dispergovanej fáze emulzie, alebo je rozdelený okolo rozhraní medzi uvedenými fázami. Najčastejšie uvedené fázy budú hydrofilná a hydrofóbna fáza, hoci kopolymérne tenzidy sa tiež môžu použiť na stabilizáciu emulzií nemiešateľných olejov typu olej v oleji.

Nové kopolymérne tenzidy podľa tohto vynálezu môžu napríklad obsahovať typické alebo výhodné atómy/skupiny R^1 a R^2 a hydrofilné a hydrofóbne oblasti alebo domény, ktoré boli už opísané hore. Biologicky odbúrateľné spojenia môžu napríklad obsahovať zoskupenie so vzorcom

$$-(CH_2)_a-(O)_m-CO-O-C(R^1R^2)-O-CO-(O)_n-(CH_2)_b- \qquad (II)$$

(kde R^1, R^2, m a n sú rovnaké, ako boli určené vyššie a a a b sú každé osobitne celé čísla z množiny 1 až 30, výhodne 10 až 18).

Výhodné kopolymérne tenzidy podľa tohto vynálezu sú sledové kopolyméry, vrátane predĺžených polymérov. Popri ich použiteľnosti ako východiskové materiály na prípravu kontrastných látok podľa tohto vynálezu, môžu tieto nové sledové polymérne tenzidy, obsahujúce biologicky odbúrateľné väzby so vzorcom (I) mať naviac široký rozsah použiteľnosti, napríklad podobný rozsah, ako známé sledové kopolymérne tenzidy (pozri napríklad Encyclopedia of Polymer Science Vol.2 strany 412 až 434 - John Wiley and Sons, New York (1985)).

Sledové kopolymérne tenzidy podľa tohto vynálezu môžu preto mať využitie pri aplikáciách v potravinárstve, napríklad vo forme emulzií typu voda v oleji, ako sú majonézy alebo margaríny, a typu olej vo vode ako je syntetické mlieko alebo mrazené krémy; v oblasti farieb a náterových hmôt, povlakov a impregnácií, napríklad ako dispergačné činidlá pigmentov, alebo biologicky odbúrateľné povlaky, ktorým dodáva také vlastnosti, ako je odolnosť voči vode alebo lesk povrchu materiálu, ako je papier alebo kartón; v odbore kozmetiky, napríklad v hydratačnom kréme a líčidle; v oblasti povrchovo aktívnych látok, napríklad všeobecne na pranie a čistenie v práčovniach, alebo na rozptyľovanie rozliateho oleja; v oblasti katalyzátorov s prenosom fáz; pri formulácii liečiv, napríklad ako dispergátory, stekucovacie činidlá, gélotvorné činidlá a emulgačné prísady liečiv (vrátane vo vode nerozpustných liečiv); v sústavách s dodávaním liekov, napríklad ako nosiče (vrátane micelárnych nosičov) na

podporu dodania liečiva na určité miesto a/alebo s oneskoreným uvoľňovaním liečiva, kde je vhodné, tam so sprievodným znížením vedľajších toxických účinkov; v oblasti chirurgických materiálov ako sú implantáty, vinuté obväzy a podobné, napríklad ovládané uvoľnené implantáty, implantáty na upevnenie zlomenín, náhrady šliach a väzív, biologicky odbúrateľné obväzy, obväzy s ovládaným uvoľňovaním, šicie nite, krémy a masti s ovládaným uvoľňovaním, spojivá a kostné cementy; v oblasti povlakov častíc, napríklad umožňujúcich cielenie účinných terapeutických látok na vyžadované miesto, ako je napríklad lymfatický systém; v oblasti povlakov lekárskych zariadení, napríklad na zvýšenie proteínovej odolnosti; v oblasti textílií, napríklad ako antistatické látky; v oblasti termoplastických elastomérov (na rozdiel od bežných bez taveniny spracovateľných zosieťovaných elastomérov), ktoré sa môžu použiť na tepelné spracovanie pri výrobe pomaly biologicky odbúrateľných náhrad častí tela, ako sú krvné cievy ; biologicky odbúrateľné číre obaľové fólie, v ktorých veľkosti domén polymérnych sledov sú menšie ako vlnová dĺžky viditeľného svetla; v oblasti modifikátorov vlastností polymérov, napríklad ako dispergované častice v inom polymérnom matrixe, napríklad na modifikáciu lomových vlastností polyméru; v oblasti samomazacích materiálov, napríklad v ktorých biologické odbúravanie dáva vznik zlúčeninám s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktoré majú mazací účinok; v oblasti prispôsobovačov (kompatibilizátorov) polymérnych zmesí, napríklad na uľahčenie dispergácie jedného polyméru v inom polyméri (biologická odbúrateľnosť kopolymérneho tenzidu sa môže využiť na urýchlenie odbúrania inak stálej polymérnej zmesi); v oblasti membrán s vlastnosťami, umožňujúcimi selektívny prechod, napríklad ako vinuté povlaky, umožňujúce prechod plynu do zavinutej časti, ale vytvárajúce zábranu pre nečistoty a infekciu; v oblasti povlakov odolných voči zašpineniu, napríklad v takých povlakoch, v ktorých nastáva ovládaná plynulá biologická degradácia od povrchu, ktorá zabraňuje priľnutiu organizmov, do uvedeného povlaku sa môžu voliteľne zabudovať druhotné toxické zložky,

čo spôsobuje ďalšiu ochranu ovládaným uvoľňovaním toxickej zložky; v oblasti penotvorných materiálov, napríklad pri dispergácii prevzdušňovacích látok alebo na vytváranie biologicky odbúrateľnej peny, do ktorej sa zabudujú bunky, napríklad kostnej drene, pankreasu, pečene a chrupavkových transplantátov; v oblasti odpeňovacích látok, napríklad na použitie v umyvačkách riadu a v cukrovarníctve; a pri výrobe hydrogélov, napríklad na použitie pri ovládanom uvoľňovaní liečiv alebo poľnohospodárskych chemikálií, v kozmetike a v oblasti toaletných potrieb ako vysoko pohltivé materiály, napríklad na plienky alebo osušky na rozliate látky.

Následujúce príklady slúžia na ozrejmenie vynálezu a neobmedzujú rozsah vynálezu.

Zoznam skratiek

AIBN:	2,2'azobisizobutyronitril
DMF:	N,N-dimetylformamid
DBU:	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én(1,5-5)
GPC:	plynová chromatografia
$MgSO_4$:	síran horečnatý
Mp:	teplota topenia
PEG:	polyetylénglykol
THF:	tetrahydrofurán
SEC:	chromatografia
Mw:	vážená priemerná molekulová hmotnosť
Mn:	počtom priemerná molekulová hmotnosť
w:	omega

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava medziproduktov a prepolymérov

a) Metylén bis(16-hydroxyhexadekanoát)

K roztoku kyseliny 16-hydroxyhexadekánovej (15,0 g, 0,055 molov) v DMF (200 ml) sa pridal DBU (8,65 g, 0,055 molov) pri teplote miestnosti. Po 5 minútach miešania sa pridal dijódmetán (7,37 g, 0,028 molov). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti počas 2 dní. DMF sa odparil pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustil pridaním chloroformu (100 ml) a vody (50 ml). Po oddelení fáz sa vodná vrstva extrahovala chloroformom (3 x 100 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili ($MgSO_4$). Rozpúšťadlo sa odstránilo pri zníženom tlaku a zvyšok sa rekryštalizoval z octanu etylnatého, čím sa získalo 10,17 g (65 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky. Mp 96,2 °C. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,2 až 1,4 (m, 44H), 1,5 až 1,6 (m, 8H), 2,35 (t, 4H), 3,64 (t, 4H), 5,75 (s, 2H). ^{13}CNMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 24,43, 25,55, 28,81, 29,42, 32,63, 33,80, 62,91, 78, 172,20.

b) Poly(metylmetakrylát) 1000 terminovaný chloridom kyseliny

Poly(metylmetakrylát) terminovaný chloridom kyseliny sa pripravil prenosovou katalytickou polymerizáciou. 2-etoxyetanol (160 g) sa zahrial na 120 °C. Pridala sa zmes 2-etoxyetanolu (80 g), metylmetakrylátu (160 g, 1,6 molov), kyseliny tioglykolovej (14,4 g, 0,156 molov) a kyseliny 4,4 - azobis(4-kyanopentánovej) (14,4 g, 12,1 molov). Zmes sa pridávala v priebehu 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa udržiavala pri 120 °C ešte 0,5 hodiny. Potom sa zmes ochladila na teplotu miestnosti. Polymér sa zrážal naliatím do studeného roztoku chloridu sodného (5 % hmotnostných). Polymér sa čistil opakovaným zrážaním z horúceho metanolu naliatím do studenej destilovanej vody (trikrát). Analýza koncových skupín poskytla priemernú molekulovú hmotnosť Mn 910 Daltonov. Poly(metylmetakrylát) terminovaný chloridom kyseliny (105 g, 0,115 molov) sa rozpustil v suchom toluéne (300 ml). Roztok sa ochladil na 0 °C a pomaly sa pridal oxalylchlorid (15 g, 0,118 molov). Reakčná zmes sa nechala zohriať na teplotu miestnosti, za zníženého tlaku sa odstránil nadbytok oxylylchloridu, čím sa získal v nadpise uvedený produkt.

c) α-metakryloyl- ω -metoxy (PEG) 2000

Suchý α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000 (6,40 g, 3,20 mmolov) sa rozpustil v THF (160 ml) a roztok sa ochladil na 10 °C. Pyridín (0,38 g, 4,78 mmolov) sa zriedil THF (4 ml) a pridal sa k prvému roztoku pod ochrannou dusíkovou atmosférou. Chlorid kyseliny metakrylovej (0,50 g, 4,78 mmolov) sa zriedil do THF (12 ml) a pridal sa po kvapkách do reakčnej zmesi. Teplota sa postupne zvyšovala na teplotu miestnosti a zmes sa miešala 24 hodín. Reakčná zmes sa filtrovala a zvyšný chlorid kyseliny a rozpúšťadlo sa odstránili za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v THF a zrážal sa prídavkom éteru, čo poskytlo 4,50 g (68 %) v nadpise uvedeného produktu.

d) Bimetalický μ-oxoalkoxidový katalyzátor:
$Zn\{OAl[OCH(CH_3)_2]_2\}_2$

Postupom podľa spôsobu US-A-3432445 sa bezvodý octan zinočnatý (23,00 g, 125,4 mmolov) pridal do roztoku izopropoxidu hliníka (51,20 g, 250,7 mmolov) v dekahydronaftaléne (1320 ml). Zmes sa v ochrannej dusíkovej atmosfére a za miešania zahrievala na 190 °C a nechala sa 3 hodiny prebiehať reakcia, počas ktorých sa oddelil destilát v množstve asi 20 ml v teplotnej oblasti 73 až 88 °C. Potom sa za zníženého tlaku pri 160 až 180 °C odstránil dekahydronaftalén. Produkt vo forme oranžovej gumovitej látky sa rozpustil v destilovanom n-heptáne a roztok sa odstredil na odstránenie zvyškov tuhej látky. Bežná príprava poskytuje nízky výťažok (23 %) a analýzou na obsah Al a Zn sa stanovil molový pomer Al/Zn 1,98.

e) Etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)-hexadekanoát]

Do trojhrdlej banky s guľatým dnom, opatrenej spätným chladičom, prívodnou sklenenou rúrkou a tlak vyrovnávajúcim

deliacim lievikom sa vložil čerstvo predestilovaný chlorid kyseliny adipovej (2,60 g, 17,50 mmolov), rozpustený v absolútnom chloroforme (15 ml). Teplota sa zvýšila na asi 50 °C a roztokom sa stále nechal prechádzať mierny prúd dusíka. Po kvapkách sa pridával roztok etylidén bis(16-hydroxyhexadekanoátu) (1,0 g, 1,75 mmolov) v absolútnom chloroforme (30 ml). Po tomto prídavku sa reakčná zmes nechala pri uvedenej teplote ešte 3 hodiny. Potom sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a rýchlo sa preniesla do 50 ml banky s guľatým dnom, vybavenej na destiláciu pri zníženom tlaku. Najprv sa pri atmosférickom tlaku oddestiloval chloroform. Potom sa zapojilo olejové vákuové čerpadlo a oddestiloval sa nadbytok chloridu kyseliny adipovej pri asi 75 °C a tlaku 0,5 kPa (5 mbar). Zvyšok v banke tvoril produkt v nadpise uvedenej zlúčeniny (1,56 g).

f) Kyselina 16-hexadekanoyloxyhexadekánová

16-hydroxyhexadekánová kyselina (5,43 g, 19,9 mmolov) sa rozpustila v tetrahydrofuráne (190 ml) a pridal sa pyridín (2,36 g, 29,9 mmolov). V 10 ml tetrahydrofuránu sa rozpustil chlorid kyseliny palmitovej (5,48 g, 19,9 mmolov) a pridával sa po kvapkách pri teplote miestnosti k prvému roztoku. Zmes sa potom miešala 16 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa filtrovala, filtrát sa za zníženého tlaku odparil. Zvyšok sa rozpustil v chloroforme, premyl sa vodou (3 x 50 ml), organická fáza sa sušila ($MgSO_4$). Po odparení za zníženého tlaku sa zvyšok čistil na stĺpci kyseliny kremičitej, eluoval sa chloroformom so zvyšujúcou sa koncentráciou metanolu (od 1 % po 2 % metanolu v chloroforme), čím sa získalo 8,41 g (83 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H, CH_3), 1,20 až 1,35 (s, 46H, $-CH_2-$), 1,55 až 1,70 (m, 6H, $-CH_2-$),2,25 (t, 2H,$-CH_2-(O)-O$), 2,45 (t, 2H, $-CH_2-COOH$), 4,05 (t, 2H, $-O-CH_2$). ^{13}CNMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14,01, 22,57, 24,10, 24,91, 25,82, 28,53, 28,75, 28,94, 29,08, 29,15, 29,25, 29,36, 29,54, 31,81, 34,29, 35,16, 64,27, 76,48, 76,90,

77,10, 77,32, 169,50, 173,91.

g) 16-hexadekanoyloxyhexadekanoylchlorid

16-hexadekanoyloxyhexadekánová kyselina (17,73 g, 15,13 mmolov), pripravená ako sa uvádza v bode (f) hore, sa rozpustila v tetrahydrofuráne (140 ml) a po kvapkách sa pridal oxalylchlorid (4,80 g, 37,83 mmolov). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti počas 3 dní a potom sa rozpúšťadlo a nezreagovaný oxalylchlorid odparili za zníženého tlaku, čím sa získalo 8,0 g (100 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny.

h) 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)-hexadekanoyloxy]etyl-16-hydroxyhexadekanoát

Etylidén bis (16-hydroxyhexadekanoát) (4,38 g, 7,67 mmolov) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (80 ml) a pridal sa pyridín (0,61 g, 7,71 mmolov). Po kvapkách sa pridal 16-hexadekanoyloxyhexadekanoylchlorid (4,18 g, 7,90 mmolov), rozpustený v tetrahydrofuráne (20 ml). Po troch dňoch pri teplote miestnosti sa zmes filtrovala a filtrát sa nechal 2 hodiny pri 20 °C. Vyzrážaný produkt sa filtroval a čistil rýchlou chromatografiou (silikagél, chloroform), čím sa získalo 2,4 g (29 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85, (t, 3H, CH_3), 1,2 až 1,4 (s, 90H, $-CH_2-$), 1,45 (d, 3H, $-O-CH(C\underline{H}_3)-O-$), 1,5 až 1,7 (m, 14H, $-CH_2-$), 2,25 (m, 8H, $-CH_2-C(O)-O-$), 3,60 (t, 2H, $-C\underline{H}_2-$), 6,85 (q, 1H, $-O-C\underline{H}(CH_3)-O-$). ^{13}CNMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 13,7, 19,1, 22,2, 24,2, 24,6, 25,2, 25,5, 28,2, 28,5, 28,7, 28,8, 29,0, 29,2, 31,5, 32,3, 33,7, 34,0, 62,5, 64,0, 88,0, 171,5, 173,5.

i) Príprava polyetylénglykolov, ukončených skupinou metoxy

Príprava typického polyméru (MeO-PEG 2000)

Opatrným pridávaním kovového draslíka (0,400 g, 10,23

mmolov) do metanolu (1,300 g, 40,57 mmolov) v inertnej atmosfére sa pripravil roztok iniciátora. Tento roztok iniciátora (0,220 g, 1,32 mmolov metoxidu draslíka) sa vstrekol do ampulky, obsahujúcej etylénoxid (10,000 g, 227,00 mmolov). Uzavretá ampulka sa nechala stať pri teplote miestnosti cez noc. Potom sa zvýšila teplota na 60 °C a reakcia sa nechala prebiehať 72 hodín. Po odstránení nezreagovaného monoméru sa obsah ampulky rozpustil v dichlórmetáne a roztok sa neutralizoval zriedeným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Roztok polyméru sa premyl trikrát destilovanou vodou, odparil v otáčavej odparke a potom sa sušil vo vákuu. Údaje pre MeO-PEG polyméry: ^{1}H-NMR: δ 2,7 (OH), 3,2 (OCH_3), 3,5 ($-CH_2-$ hlavný reťazec), 3,4 ($-\underline{CH_2}OCH_3$). ^{13}CNMR: δ 58,5 ($-OCH_3$), 61,2 ($-CH_2OH$), 70,5 ($-CH_2-$ hlavný reťazec), 71,3 ($-\underline{CH_2}OCH_3$), 72,2 ($-\underline{C}H_2CH_2OH$). GPC sa zaznamenala v THF a molekulová hmotnosť sa kalibrovala porovnaním so štandardami PEG. GPC údaje typickej vzorky: Mp: 2679, Mn 2012, Mw 2283. Polydisperznosť 1,135.

j) Všeobecný postup prípravy metoxy PEG chlórmravčanu

Monometyléter PEG 2000 (6,00 g, 3,00 mmolov) sa rozpustil v toluéne (50 ml) a sušil varom pod spätným chladičom v Deanovej-Starkovej aparatúre. Pri teplote miestnosti sa pridal pyridín (0,24 g, 3,00 mmolov). V toluéne (10 ml) sa rozpustil trichlórmetylchlórmravčan ("difosgén") (0,60 g, 3,00 mmolov) a po kvapkách sa pridal k roztoku. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti počas 12 hodín a filtrovala sa. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina s kvantitatívnym výťažkom.

Príklad 2

Príprava sledových a očkovaných polymérov

a) PEG 5000-sledový polyester metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu) & adipoylchloridový sledový PEG 5000

Metylén bis(16-hydroxyhexadekanoát) 0,56 g, 1,0 mmol) a suchý α-metoxy- ω -hydroxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 5000 (0,5 g, 0,1 mmolov) sa rozpustili v zmesi xylénu/trichlóretylénu (80:20, 100 ml) a roztok sa zahrial na 60 °C. Pridal sa chlorid kyseliny adipovej (0,129 g, 1,05 mmolov). Zmes sa varila pod spätným chladičom 24 hodín. Polymér sa získal postupným zrážaním z xylénu/trichlóretylénu (80:20) pri 4 °C. Podľa SEC mal produkt Mn 3800 a Mw 8000 (polystyrénové ekvivalenty).

b) PEG 2000-sledový polyester metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu) & adipoylchloridový sledový PEG 2000 (Spôsob 1)

Metylén bis(16-hydroxyhexadekanoát) (0,56 g, 1,0 mmol) a suchý α-metoxy- ω -hydroxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 2000 (0,0572 g, 0,0286 mmolov) sa rozpustili v zmesi xylénu/trichlóretylénu (80:20, 100 ml) a roztok sa zahrial na 60 °C. Pridal sa chlorid kyseliny adipovej (0,186 g, 1,014 mmolov). Zmes sa varila pod spätným chladičom 24 hodín. Polymér sa získal postupným zrážaním z xylénu/trichlóretylénu (80:20) pri 4 °C. Podľa SEC mal produkt Mn 3400 a Mw 12700 (polystyrénové ekvivalenty).

c) PEG 2000-sledový polyester metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu) & adipoylchloridový-sledový PEG 2000 (Spôsob 2)

Metylén bis(16-hydroxyhexadekanoát) (0,56 g, 1,0 mmol) sa rozpustil v zmesi xylénu/trichlóretylénu (80:20, 100 ml) a roztok sa zahrial na 60 °C. Pridal sa chlorid kyseliny adipovej (0,201 g, 1,1 mmolov). Zmes sa varila pod spätným chladičom pri zníženom tlaku a teplote 60 °C po dobu 35 minút. Do reakčnej zmesi sa pridal suchý α-metoxy- ω -hydroxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 2000 (0,4 g, 0,2 mmolov) Zmes sa varila pri 60 °C za zníženého tlaku pod spätným chladičom 24 hodín. Polymér sa získal postupným zrá-

žaním z xylénu/trichlóretylénu (80:20) pri 4 °C. Podľa SEC mal produkt Mn 5200 a Mw 17500 (polystyrénové ekvivalenty).

d) Dvojsledový kopolymér poly(metyl metakrylátu) 1000 a PEG 2000

α-hydroxy-ω-metoxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 2000 (40 g, 0,02 molov) sa rozpustil v toluéne a sušil molekulovým sitom (4). K roztoku sa pridal chloridom kyseliny terminovaný poly(metylmetakrylát), pripravený v príklade 1 (b) (20 g, 0,02 molov) v toluéne. Zmes sa varila pod spätným chladičom 24 hodín. Polymér sa oddelil zrážaním petroléterom (40 až 60 °C). Polymér sa čistil na ionexe (IRA-400, Fisons), rozpustením vo vode a zahriatím nad teplotu vyjasnenia kopolyméru a dekantáciou (trikrát). Takto získaný produkt sa nakoniec rozpustil v toluéne a zrážal petroléterom (40 až 60 °C), čím sa získal v nadpise uvedený produkt ako biely prášok.

e) Dvojsledový kopolymér poly(metyl metakrylátu) 1000 a PEG 2000

α-hydroxy-ω-metoxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 4000 (80 g, 0,02 molov) sa rozpustil v toluéne a sušil molekulovým sitom (4). K roztoku sa pridal chloridom kyseliny terminovaný poly(metylmetakrylát), pripravený v príklade 1 (b) (20 g, 0,02 molov) v toluéne. Zmes sa varila pod spätným chladičom 24 hodín. Polymér sa oddelil zrážaním petroléterom (40 až 60 °C). Polymér sa čistil na ionexe (IRA-400, Fisons), rozpustením vo vode a zahriatím nad teplotu vyjasnenia kopolyméru a dekantáciou (trikrát). Takto získaný produkt sa nakoniec rozpustil v toluéne a zrážal petroléterom (40 až 60 °C), čím sa získal v nadpise uvedený produkt ako biely prášok.

f) Poly(metylmetakrylátový) očkovaný PEG 2000

α-metylakryloyl- ω -metoxy PEG s priemernou molekulovou hmotnosťou Mn 2000, pripravený ako v príklade 1 (c) (0,50 g, 0,25 mmolov) a AIBN (2 mg, 0,012 mmolov) sa rozpustili v THF (3,0 ml) a odplynili opakovanými cyklami zmrazenia, evakuovania a rozmrazenia (štyrikrát). Priamo do ampulky sa destiloval metylmetakrylát (0,5 ml, 4,7 mmolov) a ampulka sa uzavrela. Polymerizovalo sa na olejovom kúpeli pri 60 °C po dobu 22,75 hodín.

Polymér sa oddelil zrážaním petroléterom (40 až 60 °C), potom sa čistil rozpustením v malom množstve THF a naliatím do vody (200 ml). Pri zahriatí nad 60 °C sa polymér vylúčil z roztoku. V nadpise uvedený produkt sa sušil za zníženého tlaku.

g) Multi-sledový kopolymér PEG, poly(metylén-bis(16-hydroxyhexadekanoátu) a adipoyl chloridu (1:3:4)

1) Vznik polyesteru

Metylén bis(16-hydroxyhexadekanoát) (1,392 g, 2,50 mmolov) sa rozpustil v zmesi xylénu a trichlóretylénu (80:20) a roztok sa zahrial na 60 °C. Pridal sa chlorid kyseliny adipovej (0,610 g, 3,33 mmolov). Zmes sa varila pod spätným chladičom za zníženého tlaku pri 60 °C po dobu 4 hodín.

2) Viazanie sledov za vzniku sledového kopolyméru.

Suchý α,ω -dihydroxy PEG 1500 (1,25 g, 0,833 mmolov) sa pridal do vyššie uvedenej reakčnej zmesi. Pri zníženom tlaku pod spätným chladičom pokračoval var po dobu 2 dní. Polymér sa oddelil sušením za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a zrážal sa z metanolu. Podľa SEC má produkt Mn 5600 a Mw 9400 (polystyrénové ekvivalenty) a nezistil sa nijaký dôkaz o prítomnosti PEG homoméru. ^{1}H-NMR poukazovala na vznik sledového kopolyméru s molovým pomerom 2,6 : 1 polyesteru k poly(etylénoxidu).

h) Dvoj-sledový kopolymér PEG 2000 a poly(mliečnej kyseliny) 2000

α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000 (10,0 g, 5,0 mmolov) sa rozpustil v toluéne (300 ml) a sušil varom pod spätným chladičom v Deanovej-Starkovej aparatúre počas 12 hodín. Pridala sa poly(mliečna kyselina) (Resomer L-104, molekulová hmotnosť 2000) (1,0 g, 0,5 mmolov) a monohydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (2 mg, 0,001 mmolov). Zmes sa varila v aparatúre podľa Deana-Starka po dobu 3 dní, rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a zvyšok sa premyl vodou a filtroval.

i) Sledový kopolymér metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu), chloridu kyseliny adipovej a α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000

Metylén bis(16-hydroxy-hexadekanoát) (8,0 g, 14,37 mmolov) sa rozpustil v zmesi xylénu a trichlóretylénu (4:1) (250 ml) a roztok sa zahrial na teplotu 60 °C. Po kvapkách sa pridal čerstvo predestilovaný chlorid kyseliny adipovej (2,92 g, 15,97 mmolov) a zmes sa zahrievala pod spätným chladičom pri 60 °C za vákua 10 kPa (100 mbar) po dobu 5 hodín. Pridal sa α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000 (6,39 g, 3,19 mmolov), rozpustený v toluéne (58 ml) spolu s trichlóretylénom (14 ml). Zmes sa refluxovala za vákua 10 kPa (100 mbar) ďalších 14 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti a vyzrážaní v chladničke sa zmes filtrovala. Zrazenina sa rozpustila v chloroforme a znova zrážala raz z hexánu a dva razy z metanolu. Časť surového produktu (4,25 g) sa rozpustila v chloroforme a zrážala ešte raz z metanolu, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (3,78 g); ^{1}H-NMR 200 MHz δ: 1,3 (s, CH_2), 1,5 až 1,7 (m, CH_2), 2,2 až 2,4 (m, CH_2CO), 3,6 (s, OCH_2CH_2O), 4,0 až 4,1 (m, CH_2O), 5,7 (s, OCH_2O). SEC: Mp = 21191; Mn = 5571; Mw = 21079 (polysterénové ekvivalenty).

j) Sledový kopolymér metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu), chloridu kyseliny adipovej a α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000

Metylén bis(16-hydroxy-hexadekanoát) (7,50 g, 13,47 mmolov) sa rozpustil v zmesi xylénu a trichlóretylénu (4:1) (235 ml) a roztok sa zahrial na teplotu 70 °C. Po kvapkách sa pridal čerstvo predestilovaný chlorid kyseliny adipovej (2,74 g, 14,97 mmolov) a zmes sa zahrievala pod spätným chladičom pri 70 °C za vákua 10 kPa (100 mbar) po dobu 5 hodín. Pridal sa α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000 (5,99 g, 2,99 mmolov), rozpustený v toluéne (53 ml) spolu s trichlóretylénom (13 ml). Zmes sa refluxovala za vákua 10 kPa (100 mbar) ďalších 40 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti a vyzrážaní v chladničke sa zmes filtrovala. Zrazenina sa rozpustila v chloroforme a znova zrážala raz z hexánu a raz z metanolu. Polovica surového produktu sa čistila rýchlou chromatografiou (silikagél, eluant: chloroform s postupným zvyšovaním koncentrácie metanolu od 0 do 5 %), čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (1,50 g). ^{1}H-NMR 300 MHz δ: 1,23 (s (br), CH_2), 1,57 až 1,65 (m, CH_2), 2,31 až 2,36 (m, CH_2CO), 3,37 (s, CH_3O), 3,63 (s, OCH_2CH_2O), 4,01 až 4,06 (m, CH_2O), 5,73 (s, OCH_2O). SEC: Mp = 13313; Mn = 63571; Mw = 12351 (polysterénové ekvivalenty).

k) Sledový kopolymér etylidén bis(16-hydroxyhexadekanoátu), chloridu kyseliny adipovej a α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000

Etylidén bis(16-hydroxy-hexadekanoát) (2,00 g, 3,50 mmolov) sa rozpustil v zmesi xylénu a trichlóretylénu (4:1) (70 ml) a roztok sa zahrial na teplotu 70 °C. Po kvapkách sa pridal čerstvo predestilovaný chlorid kyseliny adipovej (0,73 g, 3,99 mmolov) a zmes sa zahrievala pod spätným chladičom pri 70 °C za vákua 10 kPa (100 mbar) po dobu 6 hodín. Pridal sa α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000 (1,72 g, 0,86 mmolov), rozpustený v toluéne (15 ml) spolu s trichlór-

etylénom (3 ml). Zmes sa refluxovala za vákua 10 kPa (100 mbar) ďalších 40 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti a vyzrážaní v chladničke sa zmes filtrovala. Zrazenina sa rozpustila v chloroforme a čistila sa rýchlou chromatografiou (silikagél, eluant: chloroform s 0,75 % metanolu), čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (0,42 g). ^{1}H-NMR 300 MHz δ: 1,24 (s (br), CH_2), 1,44 (d, CH_3-CH), 1,59 až 1,64 (m, CH_2), 2,26 až 2,31 (m, CH_2CO), 3,37 (s, CH_3O), 3,64 (s, OCH_2CH_2O), 4,04 (t, CH_2O), 6,85 (g, CH). SEC: Mp = 12410; Mn = 3830; Mw = 8715 (polysterénové ekvivalenty).

1 až r) Príprava dvojsledových kopolymérov

Všeobecný postup

Dvojsledové polyméry sa pripravili sekvenčnou polymerizáciou etylénoxidu (EO) s kaprolaktónom (CPL), etylénoxidu s laktidom (LD) a etylénoxidu s kaprolaktónom a laktidom. Polymerizácie sa katalyzovali bimetalickým μ-oxoalkoxidom, pripraveným v príklade 1 (d).

Suché rozpúšťadlo, toluén alebo tetrahydrofurán sa destilovalo do prežíhnutej sklenej ampuly. Etylénoxid sa sušil nad hydridom vápnika a kondenzoval sa do sklenej ampuly vo vysokom vákuu. Aby sa získal etylénoxidový sled potrebnej dĺžky, do ampuly pod ochrannou atmosférou dusíka sa injektovalo príslušné množstvo katalyzátora. Ampula sa uzavrela, zahrievala pri 60°C a reakcia sa nechala prebiehať po dobu 24 hodín. Potom sa pod ochrannou atmosférou dusíka injekčne pridal v príslušnom množstve kaprolaktón, laktid alebo zmes kaprolaktónu a laktidu v tetrahydrofuráne. Ampula sa zahrievala na 60 °C po dobu ďalších 24 hodín, potom sa polymerizácia ukončila prídavkom izopropylamínu. Roztok polyméru sa zriedil tetrahydrofuránom a premyl zriedeným vodným roztokom kyseliny citrónovej na odstránenie zvyšku katalyzátora. Roztok polyméru sa ďalej premyl vodou do neutrálnej reakcie a polymér s vysokou molekulovou hmotnosťou sa vyzrážal n-heptánom. Vyzrážaný polymér sa nakoniec sušil vo vákuu,

čím sa získal biely prášok. Podmienky pri polymerizáciách a výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 1.

Tabuľka 1

Pokus	Monoméry hmotn. diely			Riedidlo	Katal. Monom.	Konverzia, %	Mw podľa ^{1}H-NMR
	EO	CPL	LD				
l	1,0	7,6		toluén	0,26	88	EO 1000/CPL 5700
m	1,0	1,1		toluén	0,30	93	EO 2500/CPL 2800
n	1,0	3,0		THF	0,32	74	EO 4000/CPL 12000
o	1,0	1,7		toluén	0,33	68	EO 3000/CPL 5900
p	2,0	7,4	1,0	THF	0,44	48	EO 2400/(CPL 8600-LD 700)
q	1,7		1,0	THF	1,69	49	EO 6400/LD 900
r	1,4	1,0		THF	1,82	56	EO 3500/CPL 500

s) Polymerizácia katalyzovaná izopropoxidom hliníka

Izopropoxid hliníka (1,19 g, 5,8 mmolov) sa sušil vo vysokom vákuu v sklenej ampulke po dobu 4 hodín pri teplote miestnosti. Pri vysokom vákuu sa do ampulky nadestiloval suchý toluén a izopropoxid hliníka sa nechal rozpustiť. Do sklenej ampulky sa nechal kondenzovať etylénoxid (7,42 g, 168,6 mmolov), ktorý sa sušil nad hydridom vápnika. Ampulka sa uzatvorila, zahriala na 45 °C a reakcia sa nechala prebiehať 39 hodín. Potom sa pod ochrannou atmosférou dusíka injekčne pridal kaprolaktón (8,63 g, 75,6 mmolov). Ampulka sa zahrievala na 45 °C ďalších 24 hodín. Vysoko viskózny produkt sa rozpustil v dichlórmetáne, polymerizácia sa ukončila zriedeným vodným roztokomou kyseliny octovej a vysokomolekulový polymér sa vyzrážal n-heptánom. Molekulová hmotnosť sa stanovila pomocou ^{1}H-NMR, čo ukázalo, že dĺžky ety-

lénoxidových a kaprolaktónových sledov boli 500 pre etylénoxid a 5200 pre kaprolaktón.

t až y) Príprava poly(metylmetakrylátových) očkovaných PEG

Všeobecný postup

α-metakryloyl-ω-metoxy PEG 2000, pripravený v príklade 1 (c) sa pridal k AIBN v sklenom reaktore a potom sa reaktor evakuoval. Do reaktora sa pridestiloval toluén (asi 40 ml) za vákua a potom destabilizovaný metylmetakrylátový monomér (MMA). Reaktor sa uzatvoril a zahrieval na 50 °C po dobu 20 hodín. V nadpise uvedený polymér sa získal zrážaním do heptánu. Potom sa čistil rozpustením v čo najmenšom množstve THP, tento roztok sa nalial do vody a zmes sa zahrievala nad teplotu vyčírenia polyméru. Pri tejto teplote sa polymér vylúčil z roztoku. Tento postup sa ešte zopakoval. Pripravené očkované kopolyméry sa charakterizovali pomocou ^{1}H-NMR (Tabuľka 2).

Tabuľka 2

Pokus	Metakryloyl -PEG (g)	MMA monomér (ml)	AIBN (mg)	NMR analýza, obsah PEG (% hmotn.)
t	4,0	4,0	6,6	34
u	2,0	4,0	6,6	24
v	4,0	2,0	3,5	50
w	3,0	4,5	8,1	27
x	4,5	3,0	5,7	41
y	0,5	10	16,5	1,3

z) Polymér PEG 1500, chloridu kyseliny adipovej a etylidén bis(16-hydroxyhexadekanoátu) s náhodne predĺženým reťazcom (0,37 : 1,85 : 1,75), viacsledový

K suspenzii etylidén(16-hydroxyhexadekanoátu) (1,0 g, 1,75 mmolov) v dimetoxyetáne (10 ml) pri teplote miestnosti sa pridal čerstvo destilovaný chlorid kyseliny adipovej (270 µl, 1,85 mmolov). Teplota zmesi sa postupne zvyšovala na 60 °C a získal sa bezfarebný roztok. Po 5 hodinách sa pri tejto teplote pridal PEG 1500 (0,55 g, 9,37 mmolov) a pokračovalo sa v zahrievaní ďalších 17 hodín. Potom sa zmes ochladila na teplotu miestnosti, rozpúšťadlo sa odparilo a tuhý zvyšok sa miešal v petroléteri (s teplotou varu 40 až 60 °C) po dobu 15 minút a zmes sa filtrovala, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (1,30 g) vo forme bielej tuhej látky.

aa) Predĺžený polymér z PEG 1500 a etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)-hexadekanoátu] (A-B-A)

Etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)-hexadekanoát] pripravený rovnako ako v príklade 1 (e) (0,88 g, 1,02 mmolov)) sa rozpustil v toluéne (15 ml v 100 ml trojhrdlej banke s guľatým dnom, vybavenej sklenenou prívodnou rúrkou na plyn a spätným chladičom. Pridal sa PEG 1500 (3,06 g, 2,04 mmolov) a zmes sa zahrievala pri 60 °C po dobu 22 hodín. Ochladila sa na teplotu miestnosti a rozpúšťadlo sa odparilo pri zníženom tlaku, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina ako biela voskovitá látka.

ab) Predĺžený polymér z PEG 1500 a etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)hexadekanoátu] (viacsledový)

Príprava sa vykonala podobne ako v hore uvedenom príklade 2 (aa), ale za použitia etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)-hexa-dekanoátu] (1,02 g, 1,18 mmolov) v toluéne (20 ml) a PEG 1500 (1,77 g, 1,18 mmolov), čím sa

získala v nadpise uvedená zlúčenina (2,29 g) ako biela voskovitá látka.

ac až af) Predĺžený polymér PEG, kyseliny adipovej a etylidén bis[16-(5-chlórkarbonylpentanoyloxy)hexadekanoátu] (náhodný viacsledový)

Pomocou injekčnej striekačky a v ochrannej atmosfére dusíka sa roztok PEG 2000 (A) (4,14 g, 2,07 mmolov) v 1,1,2,-trichlóretyléne (26 ml) pridal do banky s guľatým dnom, obsahujúcej etylidén bis(16-hydroxyhexadekanoát) (B) (118 mg, 0,207 mmolov). Vzniknutá zmes sa zahrievala pri 60 °C a keď sa roztok vyčíril, pridal sa pomocou injekčnej striekačky chlorid kyseliny adipovej (C) (417 mg, 2,277 mmolov). Tlak sa znížil na 25 kPa (250 mbar) a roztok sa pri 60 °C miešal po dobu 92 hodín. Zostatok chlorovodíka, ktorý sa vyvíjal počas reakcie a rozpúšťadlo sa odstránili v otáčavej odparke za zníženého tlaku pri 60 °C po dobu 3 hodín a následne za vákua (< 0,1 mm Hg) pri 60 °C počas 24 hodín. Nakoniec sa polymér vyzrážal z acetónového roztoku pridaním petroléteru, ochladením v ľadovom kúpeli po dobu 2 hodín. Filtráciou sa získalo 3,5 g polyméru vo forme bielej voskovitej látky.

Týmto spôsobom sa pripravili spolu štyri rozdielne sledové polyméry, ktoré sa odlišovali od seba molekulovou hmotnosťou východiskových PEG; podmienky pre každú polymerizáciu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 3. ^{13}C NMR a ^{1}H NMR spektrá uvedených polymérov súhlasia s spektrami očakávaných produktov.

Tabuľka 3

Označenie	Mw východiskového PEG	Molový pomer A:B:C[1]	Rozpúšťadlo	Reakčná doba (h)
ac	400	10:1:11	Diglym-xylén	21
ad	600	10:1:11	Diglym	24
ae	1500	10:1:11	DME	21
af	2000	10:1:11	Trichlóretylén	92

[1]) Písmena označujú reaktanty tak, ako sú uvedené hore v texte.

ag) PEG 2300 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu

Metyléter PEG 2300 (10,000 g, 4,35 mmolov) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (90 ml) a pridal sa pyridín (0,413 g, 5,22 mmolov). Potom sa po kvapkách pridával chlorid 16-hexadekanoyl-oxyhexadekanoylu (2,301 g, 4,35 mmolov), rozpustený v tetrahydrofuráne (10 ml). Po trojdňovom miešaní pri teplote miestnosti sa zmes prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok (12,08 g) sa čistil na stĺpci oxidu kremičitého, eluoval chloroformom so zvyšujúcou sa koncentráciou metanolu (od 1 % po 3 % metanolu v chloroforme), čím sa získalo 5,20 g (43 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,80 až 0,87 (m, CH_3), 1,21 (s, (br), CH_2), 1,53 až 1,62 (m, CH_2), 2,20 až 2,35 (m, CH_2CO), 3,34 (s, CH_3O), 3,61 (s, OCH_2CH_2O), 4,02 (t, $COOCH_2\underline{C}H_2O$), 4,19 (t, $COO\underline{C}H_2CH_2O$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 13,95, 22,49, 24,71, 24,83, 25,74, 28,45, 28,95, 29,07, 29,16, 29,28, 29,34, 29,40, 29,46, 31,72, 34,05, 34,21, 58,85, 63,15, 64,19, 69,01, 70,37, 71,73, 173,64, 173,82.

ah) PEG 5000 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu

Metyléter PEG 5000 (7,500 g, 1,50 mmolov) sa rozpustil v toluéne (90 ml) a sušil sa varom pod spätným chladičom v Deanovej - Starkovej aparatúre. Pridal sa pyridín (0,1453 g, 1,80 mmolov) a potom sa po kvapkách pridal chlorid 16-hexadekanoyl-oxyhexadekanoylu (1,191 g, 2,25 mmolov), rozpustený v tetrahydrofuráne (10 ml). Zmes sa zahriala na teplotu refluxu a po trojdňovom miešaní pri teplote refluxu sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a vyzrážala do hexánu. Po odfiltrovaní sa zrazenina premyla hexánom a sušila ($MgSO_4$). Po odparení za zníženého tlaku sa zvyšok čistil na stĺpci oxidu kremičitého, eluoval chloroformom so vzrastajúcou koncentráciou metanolu (od 1 % po 3 % metanolu v chloroforme), čím sa získalo 5,93 g (72 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,82 až 0,86 (m, CH_3), 1,22 (s, (br), CH_2), 1,53 až 1,62 (m, CH_2), 2,20 až 2,35 (m, CH_2CO), 3,34 (s, CH_3O), 3,61 (s, O CH_2 CH_2O), 4,01 (t, $COOCH_2\underline{C}H_2$), 4,18 (t, $COO\underline{C}H_2O$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 13,66, 22,21, 24,43, 24,54, 25,46, 28,17, 28,67, 28,79, 28,87, 28,99, 29,06, 29,11, 29,17, 31,44, 33,73, 33,93, 58,57, 63,90, 68,72, 69,62, 69,86, 70,09, 71,45, 76,85, 173,35, 173,53.

ai) PEG 10000 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu

Metyléter PEG 10000 (7,50 g, 0,75 mmolov) sa rozpustil v toluéne (140 ml) a pridal sa pyridín (0,107 g, 1,35 mmolov). Roztok sa zahrial na 60 °C a po kvapkách sa pridával roztok chloridu kyseliny 16-hexadekanoyloxydekánovej (0,595 g, 1,12 mmolov) v toluéne (10 ml). Zmes sa zahriala na teplotu varu a udržiavala sa pri teplote varu pod spätným chladičom a za miešania po dobu 3 dní. Zmes sa ochladila na teplotu miestnosti a vyzrážala sa naliatím do hexánu. Po odfiltrovaní sa zrazenina premyla hexánom a vysušila. Čistila sa rýchlou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého eluciou 5 %-ným metanolom v chloroforme. Získalo sa 5,39 g (68 %)

v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,84 (t, CH_3), 1,21 (s,(br), CH_2), 1,55 až 1,60 (m, CH_2) 2,20 až 2,35 (m, CH_2CO), 3,34 (s, CH_3O), 3,61 (s, O CH_2 CH_2O), 4,01 (t, COO $CH_2\underline{C}H_2O$), 4,18 (t, COO $\underline{C}H_2CH_2O$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 13,94, 22,48, 24,70, 24,82, 25,73, 28,94, 29,05, 29,14, 29,26, 29,33, 29,39, 29,45, 31,71, 34,00, 58,84, 63,14, 68,99, 69,36, 69,86, 69,97, 70,01, 70,36, 70,74, 70,82, 70,86, 71,72, 77,10, 173,62, 173,80.

aj) 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)-hexadekanoyloxy] etylester kyseliny 16-[ω -metoxy-PEG 2000-karbonyloxy]hexadekánovej

V toluéne (90 ml) sa rozpustil chlórmravčan metoxy PEG 2000 (1,90 g, 0,95 mmolov) a pridal sa pyridín (0,09 g, 1,13 mmolov). V toluéne (10 ml) sa rozpustil 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)-hexadekanoyloxy]etylester kyseliny 16-hydroxyhexadekánovej (1,00 g, 0,95 mmolov) a po kvapkách sa pridával k prvému roztoku. Zmes sa zahriala na teplotu varu pod spätným chladičom a za miešania sa nechala refluxovať po dobu 10 hodín. Zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti a filtrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil na stĺpci oxidu kremičitého za použitia chloroformu, obsahujúceho 2 % metanolu, čím sa získalo 1,00 g (35 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 (t, CH_3), 1,20 až 1,33 (m, CH_2), 1,45 (d, -O-CH($\underline{C}H_3$)-O), 1,5 až 1,7 (m, CH_2), 2,0 (H_2O), 2,2 až 2,3 (m, - CH_2-C(O)-O), 3,35 (s, CH_3-O-), 3,5 až 3,7 (s, -OCH_2CH_2O-), 4,03 (t, -C(O)-O-$\underline{C}H_2$), 4,10 (t, $\underline{C}H_2$-O-C(O)-O-), 4,26 (m, -O-C(O)-O- $\underline{C}H_2$- CH_2-O-), 6,8 až 6,9 (q, -O- $\underline{C}H(CH_3)$-O). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 13,7, 19,2, 22,1, 24,2, 24,6, 25,2, 25,5, 28,2 až 29,2, 31,5, 33,9, 34,0, 58,7, 64,0, 66,3, 67,9, 68,5, 70,0, 71,5, 87,9, 171,5, 173,7.

ak) 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)-hexadekanoyloxy] etylester kyseliny 16-[ω -metoxy-PEG 5000-karbonyloxy]hexadekánovej

V toluéne (90 ml) sa rozpustil chlórmravčan metoxy PEG 5000 (8,50 g, 1,70 mmolov) a pridal sa pyridín (0,146 g, 1,85 mmolov). V toluéne (10 ml) sa rozpustil 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)hexadekanoyloxy]etylester kyseliny 16-hydroxyhexadekánovej (1,79 g, 1,70 mmolov) a po kvapkách sa pridával k prvému roztoku. Zmes sa zahriala na teplotu varu pod spätným chladičom a za miešania sa nechala refluxovať po dobu 3 dní. Zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti a filtrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistil na stĺpci oxidu kremičitého s použitím chloroformu s vzrastajúcou koncentráciou metanolu (od 3 % po 5 % metanolu v chloroforme), čím sa získalo 3,90 g (38 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 (t, CH_3), 1,20 až 1,33 (m, CH_2), 1,45 (d, -O-CH($\underline{C}H_3$)-O), 1,5 až 1,7 (m, CH_2), 1,8 (H_2O), 2,2 až 2,3 (m, - CH_2-C(O)-O), 3,35 (s, CH_3-O-), 3,5 až 3,7 (s, -OCH_2CH_2O-), 4,03 (t, -C(O)-O-$\underline{C}H_2$-), 4,10 (t, $\underline{C}H_2$-O-C(O)-O-), 4,26 (m, -O-C(O)-O- $\underline{C}H_2$- CH_2-O-), 6,8 až 6,9 (q, -O- $\underline{C}H(CH_3)$-O).

al) 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)-hexadekanoyloxy] etylester kyseliny 16-[ω -metoxy-PEG 10000-karbonyloxy]hexadekánovej

V toluéne (90 ml) sa rozpustil chlórmravčan metoxy PEG 10000 (7,50 g, 0,75 mmolov) a pridal sa pyridín (0,063 g, 0,80 mmolov). V toluéne (10 ml) sa rozpustil 1-[16-(16-hexadekanoyloxyhexadekanoyloxy)hexadekanoyloxy]etylester kyseliny 16-hydroxyhexadekánovej (0,79 g, 0,75 mmolov) a po kvapkách sa pridával k prvému roztoku. Zmes sa zahriala na teplotu varu pod spätným chladičom a za miešania sa nechala refluxovať po dobu 3 dní. Zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti a filtrovala. Rozpúšťadlo sa odparilo za znížené-

ho tlaku. Zvyšok sa čistil na stĺpci oxidu kremičitého za použitia chloroformu s vzrastajúcou koncentráciou metanolu (od 3 % po 5 % metanolu v chloroforme), čím sa získalo 1,60 g (19 %) v nadpise uvedenej zlúčeniny. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85 (t, CH_3), 1,20 až 1,33 (m, CH_2), 1,45 (d, -O-CH($\underline{C}H_3$)-O), 1,5 až 1,7 (m, CH_2), 2,2 až 2,3 (m, - CH_2-C(O)-O), 3,35 (s, CH_3-O-), 3,5 až 3,7 (s, -OCH_2CH_2O-), 4,03 (t, -C(O)-O-$\underline{C}H_2$-), 4,10 (t, $\underline{CH}_2$-O-C(O)-O-), 4,26 (m, -O-C(O)-O-$\underline{CH}_2$-CH_2-O-), 6,8 až 6,9 (q, -O-$\underline{CH}$(CH_3)-O).

Príklad 3

Príprava častíc polyméru

a až e) Všeobecný postup

Pripravil sa roztok polyméru v toluéne. Tento roztok sa vlial do vody (25 až 30 % toluénu podľa objemu) a zmes sa miešala vysokorýchlostným mixerom (20 500 otáčok za minútu) po dobu 40 až 60 sekúnd. Výsledná emulzia sa sušila vymrazovaním, čím sa získal jemný biely prášok.

Označenie príkladu	Polymér z príkladu 2	Koncentrácia kopolyméru v toluéne (hmotn. %)
3a	a	10
3b	b	10
3c	c	10
3d	d	10
3e	e	10

f) Častice polyméru z príkladu 2 (f)

Polymér z príkladu 2 (f) (70 mg) sa rozpustil v toluéne (1 ml) a vlial sa do vody (3 ml). Zmes sa 30 sekúnd ručne pretrepávala, zmrazila suchým ľadom/metanolom a vymrazila do sucha.

g) Častice polyméru z príkladu 2 (g)

Polymér z príkladu 2 (g) (100 mg) sa rozpustil v toluéne (1 ml) a vlial sa do vody (3 ml). Zmes sa 30 sekúnd ručne pretrepávala, zmrazila suchým ľadom s metanolom a vymrazila do sucha.

h až i) Častice AB sledových kopolymérov PEG, polykaprolaktónu a poly(mliečnej kyseliny)

Všeobecný postup

Pripravil sa roztok sledového kopolyméru v toluéne. Asi 2 ml roztoku sa vlialo do 10 ml vody. V niektorých prípadoch voda naviac obsahovala rozpustený osobitne pridaný emulgátor. Zmes sa miešala v vysokorýchlostnom mixeri. Vzorka sa ihneď zmrazila a vysušila vymrazením, čím sa získal jemný biely prášok.

Príklad	Sledový kopolymér z príkladu číslo /koncentrácia	Prídavný emulgátor	Rýchlosť mixera	Doba miešania sekundy
3h	2p/13 % (hmotn.)	2,5 % hm. pluronic F 68	8000	15
3i	2p/13 % (hmotn.)	1,25 % hm. pluronic F 68	8000	15
3j	2p/13 % (hmotn.)	0,63 % hm. pluronic F 68	8000	15
3k	2p/10 % (hmotn.)	nijaký	8000	15
3l	2p/10 % (hmotn.)	nijaký	8000	15

m až p) Častice z poly(metylmetakrylátom) očkovanými PEG

Všeobecný postup

Pripravil sa roztok očkovaného kopolyméru v toluéne. Asi 2 ml roztoku sa vliali do 10 ml vody, ktorá v niektorých prípadoch obsahovala rozpustený osobitne pridaný emulgátor. Zmes sa miešala vysokorýchlostným mixerom. Vzorka sa ihneď zmrazila a vysušila vymrazením, čím sa získal jemný biely prášok.

Príklad	Očkovaný kopolymér z príkladu číslo/ koncentrácia	Prídavný emulgátor	Rýchlosť mixera	Doba miešania
3m	2t/4 % hm. a 2y/6 % hm.	nijaký	20 500	30
3n	2w/5 % hm. a 2y/5 % hm.	nijaký	8 000	30
3o	2w/6 % hm. a 2y/4 % hm.	nijaký	20 500	30
3p	2w/5 % hm. a 2y/5 % hm.	1 % hm. pluronic F 68	8 000	30

q) Častice zo sledového kopolyméru metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu), chloridu kyseliny adipovej a α-hydroxy-ω-metoxy PEG 2000

Polymér z príkladu 2 (i) (0,1 g) sa rozpustil v 1,9 g toluénu a miešal sa 1 minútu s 3 ml vody v mixeri Ystral pri 10 000 otáčkach za minútu za vzniku emulzie typu voda v oleji. Emulzia typu vody v oleji sa potom emulgovala do vody (3 ml), čím vznikla emulzia typu voda-v-oleji-vo vode, ktorá sa vysušila vymrazením a vznikli vzduchom vyplnené častice.

r) Častice sledového polyméru metylén bis(16-hydroxyhexadekanoátu), chloridu kyseliny adipovej a α-hydroxy- ω -metoxy PEG 2000

Opakoval sa postup prípravy z príkladu 3 (q) s vynímkou toho, že druhá vodná fáza emulzie typu voda-v-oleji-vo-vode obsahovala 2 % želatíny.

s) Príprava mikrobublín predíženého polyméru z príkladu 2 (ab), vyplnených perfluór-n-butánom (pretrepávaním)

V destilovanej vode (1 ml) sa rozpustil polymér z príkladu 2 (ab) (0,02 g). Roztok sa odplynil a priestor nad hladinou v hornej časti nádoby sa vyplnil perfluór-n-butánom. Roztok sa pretrepával 18 sekúnd na Capmixe^{R}. Mikrobubliny vyplnené perfluór-n-butánom vhodnej veľkosti na intravenózne podávanie sa pozorovali mikroskopom. Mikrobubliny boli stále niekoľko dní.

t) Príprava mikrobublín predíženého polyméru z príkladu 2 (ab), vyplnených perfluór-n-butánom (pomocou účinku ultrazvuku)

Polymér z príkladu 2 (ab) (0,25 g) sa rozpustil v destilovanej vode (5 ml). Roztok sa odplynil a potom sa nechal na roztok pôsobiť ultrazvuk po dobu 1 minúty pod prúdom perfluór-n-butánu. Mikrobubliny vyplnené perfluór-n-butánom vhodnej veľkosti na intravenózne podávania sa pozorovali mikroskopom. Mikrobubliny boli stále niekoľko dní.

u) Príprava mikrobublín predíženého polyméru z príkladu 2 (ab) a 2 (ai), vyplnených perfluór-n-butánom (pretrepávaním)

V destilovanej vode (0,5 ml) sa rozpustil polymér z príkladu 2 (ab) (0,01 g) a pridal sa vodný roztok (1%-ný, 0,5 ml) polyméru z príkladu 2 (ai). Roztok sa odplynil

a priestor nad hladinou v hornej časti nádoby sa vyplnil perfluór-n-butánom. Roztok sa pretrepával 99 sekúnd na Capmixe^{R}. Mikrobubliny vyplnené perfluór-n-butánom vhodnej veľkosti na intravenózne podávanie sa pozorovali mikroskopom. Mikrobubliny boli stále niekoľko dní.

v) Príprava mikrobublín Hyperméru B246, vyplnených perfluór-n-butánom (pretrepávaním)

Hypermér B246^{R} (0,01 g) (ICI) sa rozpustil v 1 ml roztoku 4,1%-ného (podľa hmotnosti) glycerolu a 1,4%-ného (podľa hmotnosti) propylénglykolu vo vode. Vzorka sa odplynila a priestor nad hladinou v hornej časti nádoby sa vyplnil perfluór-n-butánom a obsah nádoby sa pretrepával na Capmixe^{R}. Stále, perfluór-n-butánom vyplnené mikrobubliny s veľkosťou vhodnou na intravenózne podávanie sa pozorovali mokroskopom.

Príklad 4

Akustická charakterizácia (in vitro)

Všeobecný postup

Vzorky sa re-dispergovali vo vode kvality MilliQ^{R} pretrepávaním vhodnú dobu na laboratórnej trepačke. Disperzie sa potom pozorovali svetelným mikroskopom a určovala sa veľkosť častíc disperzie.

Príklad	Častice z príkladu 3	Veľkosť častíc (μm)
4 a	a	3 až 35
4 b	b	5 až 70
4 c	c	3 až 15
4 e	e	1 až 5
4 f	f	50 až 70
4 h	h	2 až 12
4 i	i	4 až 10
4 j	j	3 až 12
4 k	k	4 až 12
4 l	l	1 až 12
4 m	m	2 až 25
4 n	n	4 až 20
4 o	o	2 až 40
4 p	p	2 až 44

Častice sa ďalej charakterizovali meraním priepustnosti ultrazvuku cez vodnú disperziu častíc za použitia pulznej odrazovej techniky s 3,5 MHz širokým prevodníkovým pásom. Ako vzťažná vzorka sa použilo rozpúšťadlo (voda).

Príklad	Častice z príkladu 3	Výsledok
4 a	a	kontrast
4 b	b	kontrast
4 c	c	kontrast
4 e	e	kontrast
4 f	f	kontrast
4 h	h	kontrast
4 i	i	kontrast
4 j	j	kontrast
4 k	k	kontrast
4 l	l	kontrast
4 m	m	kontrast
4 n	n	kontrast
4 o	o	kontrast
4 p	p	kontrast

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kontrastné činidlo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že pozostáva z mikrobublín, enkapsulovaných nepolymerizovateľným, steny tvoriacim sledovým alebo očkovaným kopolymérnym tenzidom.

2. Kontrastné činidlo podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén a jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén.

3. Kontrastné činidlo podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén, vybraných z polysacharidov, polyalkoholov, polyvinylpyrolidónov, polyetylénglykolov a polyaminokyselín.

4. Kontrastné činidlo podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén, pozostávajúcich v podstate z polyetylénglykolových zoskupení.

5. Kontrastné činidlo podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén, vybraných z esterov kyseliny poly(met)akrylovej, polyortoesterov, vinylových a styrénových polymérov, polyacetálov, polyanhydridov, polymliečnych kyselín, polyglykolových kyselín, ich éterov a esterov, kopolymérov polymliečnych/polyglykolových kyselín.

6. Kontrastné činidlo podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén, vybraných z polyesterových skupín, obsahujúcich jeden alebo viac skupín s dlhým alifatickým reťazcom.

7. Kontrastné činidlo podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedená skupina alebo skupiny s dlhým alifatickým reťazcom sú vybrané z polymetylénových skupín, obsahujúcich 10 až 20 atómov uhlíka.

8. Kontrastné činidlo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid je sledový kopolymér.

9. Kontrastné činidlo podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid je predĺžený polymér.

10. Kontrastné činidlo podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedený predĺžený polymér obsahuje hydrofilné polymérne sledy spojené oligomérnymi alebo kvázipolymérnymi hydrofóbnymi oblasťami alebo doménami.

11. Kontrastné činidlo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid je biologicky odbúrateľný.

12. Kontrastné činidlo podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje väzbu, nestálu voči kyselinám.

13. Kontrastné činidlo podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymér obsahuje biologicky odbúrateľné spojenie vzorca

$$- (O)_m - CO - O- C(R^1R^2) - O - CO - (O)n - \qquad (I)$$

(kde R^1a R^2 každé znamená vodíkový atóm alebo uhlíkom pripojenú jednoväzbovú organickú skupinu, alebo R^1 a R^2 spolu tvoria uhlíkom pripojenú dvojväzbovú skupinu, m a n každé znamená nulu alebo 1).

14. Kontrastné činidlo podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že R^1 a R^2 (ak sú iné ako vodík) sú vybrané z alifatických skupín, ktoré majú do 10 atómov uhlíka, cykloalkylových skupín, ktoré majú do 10 atómov uhlíka, aralifatických skupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka, arylových akupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka, heterocyklických skupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z O, N a S, a z ktorejkoľvek predchádzajúcich skupín s jedným alebo viacerými funkčnými substituentami.

15. Kontrastné činidlo podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že R^1 a R^2 sú vybrané z atómov vodíka a metylových skupín.

16. Kontrastné činidlo podľa niektorého z nárokov 13 až 14, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén, obsahujúcich zoskupenia so vzorcom (I).

17. Kontrastné činidlo podľa niektorého z nárokov 13 až 14, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že kopolymérny tenzid obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén, obsahujúcich zoskupenia so vzorcom (I).

18. Kontrastné činidlo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 17, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden prídavný emulgátor.

19. Kontrastné činidlo podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje najmenej jeden emulgátor vybraný z mastných kyselín, ich esterov s cukrami a ich triglyceridových esterov, fosfolipidov, proteínov, polyetylénglykolov a sledových polymérov.

20. Kontrastné činidlo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 19, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že

je pokryté povlakom z jedného alebo viacerých materiálov, vybraných z polyetylénglykolov, proteínov a polysacharidov.

21. Kontrastné činidlo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 20, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že enkapsulovaný plyn je vybraný z látok: vzduch, dusík, kyslík, vodík, oxid dusný, oxid uhličitý, hélium, fluorid sírový a uhľovodíky s nízkou molekulovou hmotnosťou, voliteľne fluórované.

22. Kontrastné činidlo podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že enkapsulovaný plyn je perfluórbután alebo perfluórpentán.

23. Použitie kontrastného činidla podľa niektorého z nárokov 1 až 22 na diagnostické zobrazovanie.

24. Použitie kontrastného činidla podľa niektorého z nárokov 1 až 22 na diagnostické ultrazvukové zobrazovanie.

25. Použitie kontrastného činidla podľa niektorého z nárokov 1 až 22 na magneticko-rezonančné zobrazovanie.

26. Spôsob získania zlepšených zobrazení ľudského alebo iného živočíšneho tela, ktorý zahrnuje podávanie kontrastnej látky, podľa niektorého z nárokov 1 až 22 na získanie ultrazvukového alebo magneticko-rezonančného obrazu najmenej časti uvedeného tela.

27. Spôsob prípravy kontrastného činidla podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje vzájomné pôsobenie plynu s nepolymerizovateľným, steny tvoriacim sledovým alebo očkovaným kopolymérnym tenzidom tak, že sa pripraví uvedené kontrastné činidlo.

28. Spôsob podľa nároku 27, v y z n a č u j ú c i s a

t ý m, že zahrnuje
(i) vznik emulzie, obsahujúcej hydrofilné a hydrofóbne fázy, v ktorých sa kopolymérny tenzid výhodne rozpúšťa v dispergovanej fáze, alebo je nahromadený okolo rozhrania uvedených fáz, a
(ii) získanie uvedenej kontrastnej látky z uvedenej emulzie.

29. Spôsob podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pripraví násobná emulzia a kopolymérny tenzid sa výhodne rozpúšťa v najjemnejšej fáze, alebo sa hromadí okolo rozhrania najjemnejšej dispergovanej fázy.

30. Spôsob prípravy podľa nároku 28 alebo 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vykonávaný v prítomnosti najmenej jedného prídavného emulgátora.

31. Spôsob prípravy podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vykonávaný v prítomnosti najmenej jedného emulgátora, vybraného z mastných kyselín, ich esterov s cukrami a ich triglyceridových esterov, fosfolipidov, proteínov, polyetylénglykolov a sledových polymérov.

32. Spôsob prípravy podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vykonávaný za prítomnosti poly(oxyetylén)-poly(oxypropylén)-poly(oxyetylénového)-sledového kopolyméru.

33. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 28 až 32, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že emulzia sa lyofilizuje za prítomnosti toho plynu, ktorý sa má enkapsulovať.

34. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 27 až 33, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kontrastné činidlo je pokryté povlakom z jedného alebo viacerých materiálov, vybraných z polyetylénglykolov, proteínov a polysacharidov.

35. Spôsob prípravy podľa nároku 28, v y z n a č u j ú-

c i s a t ý m, že dispergovaná fáza je plynná fáza a kopolymérny tenzid je výhodne rozpustný v disperznej fáze, čím vzniká kontrastné činidlo, pozostávajúca z disperzie mikrobublín plynu, stabilizovaných enkapsuláciou kopolymérnym tenzidom.

36. Spôsob prípravy podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dispergovanou fázou je perfluóralkán a disperznou fázou je vodný roztok vo vode rozpustného kopolymérneho tenzidu.

37. Sledový alebo očkovaný kopolymérny tenzid, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje biologicky odbúrateľné spojenie so vzorcom

$$- (O)_m - CO - O- C(R^1R^2) - O - CO - (O)n - \qquad (I)$$

(kde R^1a R^2 každé znamená vodíkový atóm alebo uhlíkom pripojenú jednoväzbovú organickú skupinu, alebo R^1 a R^2 spolu tvoria uhlíkom pripojenú dvojväzbovú skupinu, m a n každé znamená nulu alebo 1).

38. Kopolymérny tenzid podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 a R^2 (ak sú iné ako vodík) sú vybrané z alifatických skupín, ktoré majú do 10 atómov uhlíka, cykloalkylových skupín, ktoré majú do 10 atómov uhlíka, aralifatických skupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka, arylových akupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka, heterocyklických skupín, ktoré majú do 20 atómov uhlíka a jeden alebo viac heteroatómov, vybraných z O, N a S, a z ktorejkoľvek predchádzajúcich skupín s jedným alebo viacerými funkčnými substituentami.

39. Kopolymérny tenzid podľa nároku 38, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 a R^2 sú vybrané z atómov vodíka a z metylových skupín.

40. Kopolymérny tenzid podľa nároku 39, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 znamená metylovú skupinu.

41. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 37 až 40, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén a jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén.

42. Kopolymérny tenzid podľa nároku 41, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén, vybraných z polysacharidov, polyalkoholov, polyvinylpyrolidónov, polyetylénglykolov a polyaminokyselín.

43. Kopolymérny tenzid podľa nároku 42, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén, pozostávajúcich v podstate z polyetylénglykolových zoskupení.

44. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 41 až 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén, vybraných z esterov kyseliny poly(met)akrylovej, polyortoesterov, vinylových a styrénových polymérov, polyacetálov, polyanhydridov, polymliečnych kyselín, polyglykolových kyselín, ich éterov a esterov, kopolymérov polymliečnych/polyglykolových kyselín.

45. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 41 až 43, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén, vybraných z polyesterových skupín, ktoré obsahujú jednu alebo viac alifatických skupín s dlhým reťazcom.

46. Kopolymérny tenzid podľa nároku 45, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedená alifatická skupina alebo

skupiny s dlhým reťazcom sú vybrané z polymetylénových skupín, obsahujúcich 10 až 20 atómov uhlíka.

47. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 37 až 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je sledový kopolymér.

48. Kopolymérny tenzid podľa nároku 47, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je predĺžený polymér.

49. Kopolymérny tenzid podľa nároku 48, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje hydrofilné polymérne sledy spojené oligomérnymi kvázi-polymérnymi hydrofóbnymi doménami alebo oblasťami.

50. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 41 až 49, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jedna alebo viac hydrofóbnych oblastí alebo domén obsahuje zoskupenia so vzorcom (I), podľa nároku 37.

51. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 41 až 44, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jedna alebo viac hydrofilných oblastí alebo domén sú vo vode nerozpustné a obsahujú zoskupenia so vzorcom (I), podľa nároku 37.

52. Kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 37 až 51, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zoskupenie so vzorcom

$$-(CH_2)_a-(O)_m-CO-O-C(R^1R^2)-O-CO-(O)n-(CH_2)_b- \qquad (II)$$

(kde R^1, R^2, m a n sú rovnako určené ako v nároku 37 a a a b každé znamená celé číslo v rozmedzí 1 až 30).

53. Kopolymérny tenzid podľa nároku 52, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že a a b vo vzorci (II) sú celá čísla v rozsahu 10 až 18.

54. Emulzia, obsahujúca kopolymérny tenzid podľa niektorého z nárokov 37 až 53, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že pozostáva z hydrofilnej a z hydrofóbnej fázy, v ktorých kopolymérny tenzid je výhodne rozpustený v dispergovanej fáze emulzie, alebo je nahromadený okolo rozhrania medzi uvedenými fázami.

55. Použitie kopolymérneho tenzidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 37 až 53 alebo jeho emulzie podľa nároku 54, pri formulácii liečiv, v systémoch dodávania liečiv, v kontrastných látkach, na chirurgické materiály, na biokompatibilné povrchy implantátov, na obaľovanie častíc, v potravinárstve, do farieb, náterov, impregnácií, v kozmetike, do pracích a čistiacich prostriedkov, v textile, na pokrytie lekárskych nástrojov, na biologicky odbúrateľné číre obalové fólie, na modifikátory vlastností polymérov, na samomastiace materiály, na kompatibilizéry zmesí polymérov, na separačné membrány, na nešpinivé povrchové úpravy, na penotvorné materiály, na odpeňovače, na prenosové katalyzátory, termoplastické elastoméry alebo na prípravu hydrogélov.

56. PEG 2300 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu.

57. PEG 5000 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu.

58. PEG 10000 metyléter 16-hexadekanoyloxyhexadekanoátu.