

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 191 360

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

A bejelentés napja: (22) 82. 08. 09.

(21) (3003/82)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
GB

(32)
81. 08. 11.

(31)
(8124563)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 03. 28.

Megjelent: (45) 88. 05. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO_A
B 01 J 13/02



Feltaláló(k): (72)

Hayworth Lawrence Thomas, vegyész, Nr Basingstoks, Hampshire,
GB

Szabadalmas: (73)

Mars Incorporated, McLean, US

(54)

ELJÁRÁS MIKROKAPSZULÁK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vizes aminoldat mikrokapszulázására a vizes oldat szerves folyadékban való emulgeálása és a cseppecskék körül polimer membrán fázis-határ polimerizáció segítségével történő kialakítása útján, a polimerizálást több-bázisú savkloriddal vagy -anhidrid-del való reagáltatással végezve, ahol a polimerizációs

reakciót víznek a reakcióközegbe való bevezetésével – amikor az reakcióba lép a maradék savklorid vagy -anhidrid csoportokkal és elbontja azokat – állítják le.

Az eljárás előnye, hogy nem kell különleges óvintézkedéseket tenni a mikrokapszulák aggregálódásának a megakadályozására, így ugyanis nem alakulhatnak ki kémiai kötések az egyes kapszulák között.

A találmány tárgya eljárás mikrokapszulák előállítására, különösen valamilyen, folyamatos hidrofób fázisban levő hidrofíll folyadék finom cseppecskéinek a kapszulázására.

Vizes amin-oldatokat tartalmazó mikrokapszulák előállítására az irodalomban azt javasolják, hogy a vizes oldatot megfelelő felületaktív anyag segítségével valamilyen szerves folyadékban kell emulgeálni és fázishatár polimerizációval polimer membránt kell kialakítani a cseppecskék körül. Poliamid membrán kialakítása céljából például azt ajánlják, hogy szebacinsav-, borostyánkósav-, adipinsav-, ftálsav-, tereftálsav- vagy citromsav-kloridot vagy borostyánkósvanhidridet kell a folyamatos fázishoz adni. Ha a mikrokapszulák már kialakultak, gyakran kívánatos, hogy a folyamatos fázist hidrofób folyadékról hidrofíll folyadékra, különösen vízre cseréljék. Ezt általában úgy végzik, hogy a hidrofób folyadék legnagyobb részét dekantálják vagy centrifugálják és a mikrokapszulákat nagymennyiségű felületaktív anyagot tartalmazó hidrofíll folyadékban többször mossák és újra diszpergálják.

A szakirodalomban ismertetett eljárásokban bizonyos óvintézkedéseket kell tenni a mikrokapszulák aggregációjának a meggátlására, különösen a fázis-csere megvalósításakor, amikor a kapszulák egymáshoz közel kerülnek és például az egyik kapszula polimer membránjának szabad savklorid-csoportjai egy másik kapszula polimer membránjának a maradék szabad aminocsoportjaival kondenzálódhatnak, és így a két kapszula között kémiai kötések alakulhatnak ki, vagy például a reakcióközegben levő maradék savklorid vagy -anhidrid kondenzálódhat két- vagy több szomszédos kapszula maradék szabad aminocsoportjaival.

A kapszulák sok alkalmazási területén nagyon nem kívánatos a kapszulák aggregációja vagy összezsomósodása, ezért erőfeszítéseket tettek annak biztosítására, hogy a polimerizációs reakció teljessé váljon, és így elkerüljék a kapszulák aggregálódásának a lehetőségét.

A 2 040 863 számú Nagy-Britanniai szabadalmi leírás eljárást ismertet több szabad aminocsoporttal rendelkező hidrofíll protein vizes oldatát tartalmazó mikrokapszulák előállítására. Ennek értelmében egy lényegében apoláros oldószerben mint folyamatos fázisban emulgeálják a vizes proteinoldatot, mint diszperz fázist és az emulzióhoz polimerképzés, különösen poliamidképzés céljából egy olyan vegyület oldatát adják hozzá, amely több, aminocsoportokkal reagálni képes csoportot tartalmaz.

A 2 040 863 számú Nagy-Britanniai szabadalmi leírásban szereplő instrukciók betartásával valóban előállíthatók olyan mikrokapszula tételek, amelyekben csak kismértékű, vagy nincs aggregálódás, azonban ezt az eljárást is nagy körültekintéssel kell megvalósítani, ezért megkíséreltük, hogy megfelelő és biztos módot találjunk a kapszulák aggregálódásának a megelőzésére és leküzdésére.

A találmány tárgya eljárás vizes aminoldat mikrokapszulázására a vizes oldat szerves folyadékban való emulgeálása és a cseppecskék körül polimer membrán fázishatár polimerizáció segítségével történő kialakítása útján a polimerizálást valamilyen több-bázisú savkloriddal vagy -anhidriddel való reagáltatással végezve, ahol a reakció — ha az a kívánt mértékben már végbement — víznek a reakcióközegbe való bevezetésével — amikor a víz reakcióba lép a maradék savkloriddal vagy -anhidriddel és elbontja azt — leállítjuk.

A vizet minden olyan módon bevezethetjük a reakció-

közegbe, amely biztosítja azt, hogy a víz alaposan érintkezzen az emulzió hidrofób fázisában feloldott savkloriddal vagy -anhidriddel vagy a kapszulák polimer membránjában maradó savklorid vagy -anhidrid csoportokkal.

A vizet előnyösen úgy vezetjük be a reakcióközegbe, hogy a reakcióközeghez a víz valamilyen szerves folyadékkal készített olyan oldatát adjuk, amely gyakorlatilag elegyedik az emulzió hidrofób fázisával.

A szerves folyadék hordozóanyagként szolgál a víznek az emulzió hidrofób fázisába való bevezetéséhez, ahol az gyakorlatilag azonnal reakcióba lép a savkloriddal vagy savanhidriddel és ezáltal a savklorid vagy -anhidrid nem tud további reakcióban résztvenni. Ennek megfelelően ha a kapszulák szoros közelségbe kerülnek egymáshoz, például a hidrofób folyadék dekantálásakor, nincs már olyan maradék savklorid vagy -anhidrid csoport, amely további reakcióba léphetne az aminocsoportokkal.

A szerves folyadék előnyösen legfeljebb 5-szenátomos, rövidszénlancú alifás alkohol, azonban minden olyan folyadék lehet, amely megfelelő mértékben oldja a vizet ahhoz, hogy az semlegesítse az összes savklorid vagy -anhidrid csoportot, hogy olyan oldatot képezzen, amely elegyedik az emulzió hidrofób fázisával. Az oldószernek előnyösen legalább 1 %, célszerűen legalább 3 % vizet kell oldania.

Ha hordozó oldószerként alkoholt használunk, néhány esetben azt tapasztaljuk, hogy a kapszulák fala valamivel erősebb, mint az olyan kapszuláké, amelyeknek előállításakor a reakciót nem állítottuk le a találmány szerinti módon, ezt valószínűleg az okozza, hogy bizonyos mennyiségű észter képződik az alkohol és a szabad savklorid vagy -anhidrid csoportok közötti reakcióval.

A találmány szerinti eljárásban alkoholként előnyösen metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt vagy n-amilalkoholt használunk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható egyéb folyadékok például a különböző olyan oldószerkezegek, amelyeket általánosan alkalmaznak fluorometriás elemzésekben víznek szerves oldószerekbe való bevezetésére. Az ilyen oldószerkezegek közül megemlíthetjük a Pico-fluor 30 és Instagel kereskedelmi nevű anyagokat. A Pico-fluor 30 alapanyaga pseudo-kumul, az Instagel pedig dioxán és naftalin elegye.

A víznek szerves folyadék kíséretében való bevezetésén kívül egy további vízbevezetési lehetőség a víz valamilyen gázzal együtt való bevezetése, feltéve, hogy a gáz megfelelően finoman eloszlott alakban vezethető be a folyadékba. Nedves levegőt például úgynevezett „air stone”-on keresztül vagy a levegő bevezetésére szolgáló szervvel ellátott keverőn keresztül vezethetünk be.

Azt tapasztaltuk, hogy a reakció leállítását követően nincs szükség komplikált műveletekre a kapszuláknak a hidrofób fázistól való elválasztásához. Egyedül arra van szükség, hogy az oldószer fázist dekantáljuk és például a kapszulákat szűrőn átszűrjük. Ezt követően a kapszulákat kívánt esetben megszárazhatjuk, ezt egyszerűen úgy valósíthatjuk meg, hogy a szűrőn levő kapszulákon levegőt áramoltatunk át, azonban más módszereket, például fagyasztva szárítást is alkalmazhatunk. A szárítás során a kapszulákból eltávolíthatjuk az esetleges általuk elnyelt hidrofób folyadékot is. A szárítást úgy is végezhetjük, hogy eltávolítsuk a kapszulák belsejében levő vizet és így csökkentjük a kapszulák sűrűségét.

Ha az így szárított kapszulákat vízbe helyezzük, azok

azonnal újra hidratálódnak és így alkalmazásra készvé válnak.

A kapszulák megszáritása után azt tapasztalhatjuk, hogy azok bizonyos mértékig összeállnak, ezt a kapszulák közötti fizikai kötődés okozza, amit a kapszulák rázásával szüntethetünk meg, a kapszulák kémiai kötések által okozott aggregációja azonban nem lép fel, hacsak egy bizonyos mértékű aggregálódás a kapszulák bizonyos célra történő felhasználásakor nem kívánatos.

Belátható, hogy mivel a reakciót gyakorlatilag azonnal leállítjuk, a találmány szerinti eljárást a reagáló massa térfogatának a csökkentésével úgy módosíthatjuk, hogy a kapszulák olyan mértékben kerülnek közel egymáshoz, hogy a kívánt mértékű aggregálódás végbe megy és a reakciót ekkor állítjuk le. Így például, ha az kívánatos, hogy adott átmérőjű aggregált kapszulacso-

mók keletkezzenek a polimerizációs reakciót úgy állítjuk le, hogy ezt a kívánt célt érjük el.

Bár a találmány szerinti eljárást minden olyan mikrokapszulázó eljárásban alkalmazhatjuk, amelynek során fázishatár polimerizáció játszódik le valamilyen amin és egy savklorid vagy -anhidrid között, az eljárást különösen jól alkalmazhatjuk a 2 040 863 számú Nagy-Britanniai szabadalmi leírásban szereplő eljárás megvalósítása-

kor, ahol a mikrokapszulákat elsősorban haleleségnek vagy gyógyászati készítmények hordozóanyagának vagy hasonlónak szánják, mert így lehetővé válik különálló, kívánt méretű kapszulák egyszerű úton való előállításának anélkül, hogy széleskörű óvintézkedéseket kellene tenni az aggregáció megakadályozására.

Ha a mikrokapszulákat a 2 040 863 számú Nagy-Britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon állítjuk elő és a reakciót a jelen találmány szerinti eljárással leállítjuk, a termék az említett szabadalmi leírással előállított termék összes előnyével rendelkezik, ezenkívül számos további előny jelentkezik. Nincs többé szükség specifikus fázist cserélő műveletre, ismétlődő mosásokra, bár némi mosás ebben az esetben is kívánatos, hogy eltávolítsuk a felületaktív anyag nyomait; minthogy nincs fáziscsere, kicsi annak a veszélye, hogy a kapszulák az ozmózis nyomás változásainak a következtében felrepedjenek és nincs szükség a fáziscseréhez felhasznált felületaktív anyag eltávolítására; és minthogy csökkent az aggregálódás valószínűsége, csökkenthetjük az eljárásban alkalmazott hidrofób folyadék mennyiségét, a hidrofób folyadék és a vizes fázis aránya 2:1-re vagy még annál is alacsonyabbra csökkenthető.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük.

Az 1-6. példában homogenizált tökehalikrából, vízoldható halhúsból, porlasztva szárított tojásfehérjéből és gliceriből 10:1:1:1 arányban készített tápanyag keveréket használtunk.

1. példa

13,5 g tojás lecitint nagysebességű keverővel való keverés közben feloldunk 2200 ml ciklohexánban. A keverés folytatása közben hozzáadunk 700 g tápanyagkeveréket és a keveréket 6 percen át tartó további keveréssel homogenizáljuk, hogy emulziót kapjunk. Az emulzióhoz 10 ml borostyánkősav-dikloridot adunk 800 ml ciklohexánban, és a reagáltatást 10 percen át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk 1 g koleszterin és

4 g tojás lecitin 210 ml ciklohexánnal készített oldatát, és a keverést 3 percen keresztül folytatjuk. Ezután beadagolunk 200 ml, 3 % vizet tartalmazó etanolt és az elegyet további két percen át keverjük. Ezt követően az oldószert dekantáljuk és a kapszulákat fagyasztva szárítjuk. Jó minőségű, nem aggregálódott, megszáritott kapszulákat kapunk, a hozam 270 g. A megszáritott kapszulák tengervízben vagy friss vízben felrepedés nélkül újra hidratálódnak.

2. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 190 ml ciklohexánban 1 g koleszterint és 2,66 g tojás lecitint tartalmazó koleszterin-lecitin oldatot (190 ml) alkalmazunk.

Ugyanolyan jó minőségű kapszulákat kapunk.

3. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy az emulzióképzést 2 perc múlva leállítjuk és egy kisebb rotorral létrehozott gyorsabb sebességgel újakezdjük.

Ugyanolyan jó minőségű kapszulákat kapunk, a kapszulák azonban kisebbek és kevésbé sűrűek, mint az 1. példában kapottak. Ezt valószínűleg az okozza, hogy az emulzióképzés megváltoztatott körülményei között az anyag által elnyelt ciklohexánt a fagyasztva szárítás folyamán eltávolítjuk.

4. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy az emulzióképzés időtartamát gyorsabb sebesség és kisebb rotor használatával 5 percre csökkentjük.

Ugyanolyan jó minőségű, azonban kissé kisebb méretű kapszulákat kapunk, mint az 1. példában.

5. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy az emulzió előállításához felhasznált ciklohexán mennyiséget 1500 ml-re és a savval bejuttatott ciklohexán mennyiséget 500 ml-re csökkentjük és a reakcióidőt 9 percre növeljük.

Ugyanolyan jó minőségű kapszulákat kapunk.

6. példa

5 literes, nagysebességű keverővel ellátott lombikban 2010 ml ciklohexánban feloldunk 1 g koleszterint és 4 g tojás lecitint. Hozzáadunk 700 g tápanyag keveréket és a keverést 5 percen át tartó további keveréssel homogenizáljuk, így emulziót kapunk. Ezután hozzáadunk 10 ml borostyánkősavkloridot 800 ml ciklohexánban és a reagáltatást 8 percen át folytatjuk. A reakciót 200 ml, 3 % vizet tartalmazó etanol beadagolásával leállítjuk, és az elegyet 2 percen keresztül keverjük. Ezután nagy-

juk a kapszulákat leülepedni, majd a ciklohexánt dekantáljuk. Az így kapott kapszulák jó eredménnyel fagyaszttva száríthatók és ugyanolyan jó minőségűek, mint az 1. példa szerinti módon előállítottak.

7. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, azonban 1000 g capelin olajból, porlasztva szárított tojásfehérjéből és porlasztva szárított hemoglobinnal vízzel 4:1:1:14 arányban készített tápanyag keveréket használunk. Ezt úgy állítjuk elő, hogy az olajból, tojásfehérjéből és hemoglobinnal pasztát készítünk és ezt vízben diszpergáljuk.

300 g súlyú, jó minőségű kapszulákat kapunk.

8. példa

A 7. példa szerinti módon járunk el, azonban a tápanyagkeverékben a porlasztva szárított hemoglobint porlasztva szárított teljes vértel helyettesítjük.

Ugyanolyan jó minőségű kapszulákat kapunk.

9. példa

Az 1. példa szerinti módon járunk el, 700 g 20 %-os vizes szarvasmarha hemoglobin-oldatot használunk. Jó minőségű kapszulákat kapunk.

10. példa

200 ml ciklohexánhoz keverés közben hozzáadunk 20 ml, 6,25 súly% tojás lecint tartalmazó ciklohexánt és a keverés folytatása közben 70 g, 20 súly% tojás albumin tartalmazó vizet. A keverést 5 percen át folytatjuk, hogy emulziót kapjunk.

Az elegyhez hozzáadunk 1 ml, 80 ml ciklohexánban feloldott borostyánkősavdikloridot, és a keverést további 5 percen át folytatjuk.

Ezután beadagolunk 20 ml, 0,4 ml vizet tartalmazó n-butanolt, további 2 perces keverés után az oldószert dekantáljuk és a kapszulákat fagyaszttva szárítjuk.

Jó minőségű, szárított kapszulákat kapunk, amelyek tengervízben vagy friss vízben felrepedés nélkül újra hidratálhatók.

11. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azonban az n-butanolt 20 ml, 0,2 ml vizet tartalmazó izopropanollal helyettesítjük. Hasonló eredményeket kapunk.

12. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azonban az n-butanolt 20 ml, 0,6 ml vizet tartalmazó n-propanollal helyettesítjük. Hasonló jó eredményeket kapunk.

13. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azonban az n-butanolt 20 ml, 0,2 ml vizet tartalmazó n-amilalkohollal helyettesítjük. Hasonló jó eredményeket kapunk.

14. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azonban az n-butanolt 20 ml, 0,6 ml vizet tartalmazó etanollal helyettesítjük. Hasonló jó eredményeket kapunk.

15. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azonban a vizes n-butanol-oldat helyett 20 ml, 0,6 ml vizet tartalmazó Pico-fluor 30-at használunk.

Jó minőségű kapszulákat kapunk.

16. példa

A 10. példa szerinti módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy tiszta tojás albumin helyett tojás albumin és szarvasmarha hemoglobin 1:1 arányú keverékét használjuk, ezenkívül a vizes n-butanol-oldat helyett 20 ml, 0,6 ml vizet tartalmazó Instagel-t alkalmazunk.

Jó minőségű kapszulákat kapunk.

Szabadalmi igénypontok

35 1. Eljárás vizes aminoldat mikrokapszulázására a vizes oldat szerves folyadékban való emulgeálása és a cseppecskék körül polimer membrán fázishatár polimerizáció segítségével történő kialakítása útján, a polimerizálást valamilyen több-bázissá savkloriddal vagy -anhidriddel való reagáltatással végezve, *azzal jellemezve*, hogy a polimerizációs reakciót víznek a reakcióközegbe való bevezetésével – amikor az reakcióba lép a maradék savklorid vagy -anhidrid csoportokkal és elbontja azokat – állítjuk le.

45 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a vizet oly módon vezetjük be a reakcióközegbe, hogy a reakcióközeghez a víz valamilyen szerves folyadékkal készített olyan oldatát adjuk, amely gyakorlatilag teljesen elegyedik az emulzió hidrofób fázisával.

50 3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy olyan szerves folyadékként, amelyben a vizet feloldjuk, valamilyen, legfeljebb 5-szénatomos alifás alkoholt alkalmazunk.

55 4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy alkoholként metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, bután-2-olt vagy n-amilalkoholt alkalmazunk.

60 5. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót körülbelül 3 % vizet tartalmazó etanol beadagolásával állítjuk le.

65 6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy vizes aminoldatként több szabad aminocsoporttal rendelkező hidrofílnak vizes oldatát alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a vizes aminoldatot gyakorlatilag apoláris oldószerből álló szerves folyadékban emulgeáljuk.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy savkloridként vagy -anhidridként szebacinsavkloridot, borostyánkősavklorid, adipinsavkloridot, ftálsavkloridot, tereftálsavkloridot vagy citromsavkloridot vagy borostyánkősav-anhidridet alkalmazunk.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakció leállítását az oldószer fázist dekantáljuk a kapszulákról.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a kapszulákat az oldószerrel való elválasztásuk után megszáritjuk.

10

Ábra nélkül
