



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 532 685 B1**

(51) Int. Cl.
C08B 15/00 (2006.01)
C08B 11/20 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
A23L 1/0534 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E010304	(73) Patendiomanik: Gelesis LLC 500 Boylston Street, Boston, MA 02116, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 532 685 B1	(72) Leiutise autorid: Sannino, Alessandro Via Gentile 25, 73100 Lecce, IT
(30) Prioriteediandmed: 10.08.2007 IT IT20070584	Ambrosio, Luigi Via Giacomo Leopardi 38, 80044 Ottaviano, IT
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 08.08.2008	Nicolais, Luigi Via Semmola 83, 80056 Ercolano, IT
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 12176918.6	Demitri, Christian Via Principe di Piemonte, 57, 73010 San Pietro in Lama, IT
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: 03.12.2014	(74) Patendivolinik: Lembit Mitt AAA Patendibüroo OÜ Tartu mnt 16, 10117 Tallinn, EE
(97) Euroopa patendi number: EP 2 532 685	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 27.01.2015	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.04.2015	

(54) **Polümeer-hüdrogeelid ja nende kasutamine**

Leiutise taust

- 5 [0001] Käesolev leiutis puudutab polümeer-hüdrogeele ja nende valmistamise meetodeid. Polümeer-hüdrogeelid on ristseotud hüdrofiilsed polümeerid, mis on suutelised absorbeerima suures koguses vett. Eelkõige on ristseotud polümeer-
10 hüdrogeelid, mis on suutelised absorbeerima vett sellises koguses, mis on nende kuivmassist 10 korda suurem, määratletud „superabsorbentidena”. Osad nendest materjalidest on suutelised absorbeerima isegi rohkem kui 1 liitri vett kuiva polümeeri grammi kohta.
- 10 [0002] Ristsidemed ehk ristseotud sõlmed, st füüsikalised või keemilised sidemed polümeer-hüdrogeeli võrgu moodustavate makromolekulaarsete ahelate vahel, tagavad polümeeri ja vedeliku süsteemi struktuurilise terviklikkuse, vältides ühelt poolt polümeeri täielikku solubiliseerimist ja võimaldades teiselt poolt veefaasi säilitamist molekulaarses võrgus.
- 15 [0003] Superabsorbeerivaid polümeer-hüdrogeele, mis on praegu turul kättesaadavad, iseloomustavad mitte üksnes nende märkimisväärsed absorptsiooniomadused, vaid ka nende bioühilduvus, mis on tõenäoliselt tingitud nende kõrgest veesisaldusest, ning eelkõige võimalus reguleerida nende absorbeerimisomadusi vastavalt välistele
20 stiimulitele. Sellest tulenevalt võib selliseid polümeer-hüdrogeele kasutada arukate materjalidena, näiteks andurite ja käivitite tootmiseks mitmete tööstuslike rakenduste jaoks. Lisaks tavapärastele kasutusvaldkondadele absorbeeriva sisuna isikliku hügieeni valdkonna absorbeerivates toodetes on neil ka uuemaid ja innovatiivsemaid kasutusvaldkondi, nagu näiteks biomeditsiini valdkonnas kontrollitud vabanemisega
25 ravimiformulatsioonide, kunstlihaste, andurite jne välja töötamiseks ning põllumajanduses ja aianduses, näiteks kuiva pinnasesse vee ja toitainete kontrollitud vabastamiseks kasutatavates vahendites.
- 30 [0004] Kuid praegu kättesaadavad superabsorbeerivad polümeer-hüdrogeelid on peaaegu eranditult akrüülil põhinevad tooted ning seega ei ole need biolagunevad.

[0005] Võttes arvesse üha suuremat huvi keskkonnakaitse küsimuste vastu on viimastel aastatel pööratud suurt tähelepanu biolagunevatel polümeeridel põhinevate superabsorbeerivate materjalide välja töötamisele, millel oleksid traditsiooniliste superabsorbeerivate polüakrüülidega sarnased omadused.

5

[0006] Biolagunevate polümeeride näited, mida kasutatakse superabsorbeerivate polümeer-hüdrogeelide saamiseks, on tähtsaks ja tselluloosi derivaadid.

[0007] 1990. aastal pakkusid Anbergen ja Oppermann [1] välja meetodi superabsorbeeriva materjali sünteesimiseks, mis on täielikult valmistatud tselluloosi derivaatidest. Eelkõige kasutasid nad hüdroksüetüültselluloosi (HEC) ja karboksümetüültselluloosi naatriumisoola (CMCNa), mis on keemiliselt ristseotud aluselises lahuses divinüülsulfooniga. Kuid selliste materjalide absorptsiooniomadused ei ole akrüülil põhinevate superabsorbeerivate materjalide omadega võrreldes piisavalt kõrged.

15

[0008] 1996. aastal töötasid Esposito ja kaastöötajad [2] Anbergeni ja Oppermanni väljapakutud sünteesiprotsessi uurides välja meetodi nimetatud geeli absorptsiooniomaduste suurendamiseks, keskendudes peamiselt materjali füüsikalistele omadustele. Meetodi põhiidee seisnes mikropoorsuse indutseerimises polümeeri struktuuris, et soodustada vee absorptsiooni ja säilitamist kapillaarsusega. Nimetatud mikropoorsus indutseeriti kuivatamisetapi ajal, mis viidi läbi faasi inversiooni teel polümeeri suhtes mittelahustis ning sellisel viisil saadud materjali absorptsiooniomadused olid märkimisväärselt kõrgemad kui õhu käes kuivatatud geelil.

25

[0009] CMCNa-d võib keemiliselt ristsiduda mis tahes reagentiga, mis on tselluloosi suhtes bifunktsionaalne. Lisaks divinüülsulfoonile, mida kasutati Anbergeni ja Oppermanni sünteesiprotsessis, on ristsiduvate ainetena kasutatud ka epikloorhüdrini, formaldehüüdi ja erinevad diepoksiide. Kuid sellised ühendid on reageerimata olekus äärmiselt toksilised [3]. Osad karbodiimiidid on tuntud ebatraditsiooniliste ristsiduvate ainetena. Eelkõige on karbodiimiidide kasutamist soolaks muudetud või soolaks muutmata karboksümetüültselluloosi (CMC) ristsidumiseks kirjeldatud publikatsioonis [4]. Karbodiimiidid põhjustavad estersidemete moodustumist tselluloosi

30

makromolekulide vahele, sadestamata seejuures sidemeid endid ja põhjustades selle asemel urea derivaatide teket, millel on väga madal toksilisus [5]. Superabsorbeeriv polümeer-hüdrogeel, mis saadi karboksümetüülselluloosi naatriumisoola ja hüdroksütselluloosi ristsidumise teel karbodiimiidi kui ristsiduva ainega, on avaldatud 5 rahvusvahelises patenditaotluses WO 2006/070337 [6].

[0010] Kuid publikatsioonis WO 2006/070337 ristsiduva aina kasutatud karbodiimiidi puudus seisneb selles, et see on äärmiselt kallis. Lisaks muutub see aine CMCNa-ga ristsidumisreaktsiooni ajal kergelt toksiliseks urea derivaadiks, mis tuleb 10 eemaldada pesemisetapi ajal ning see suurendab omakorda valmistamisprotsessi kulukust ja keerukust. Need puudused on äärmiselt ebasoodsad, eelkõige seoses selliste kasutusvaldkondadega, mis nõuavad polümeer-hüdrogeelide suuremahulist tootmist ning kus seetõttu esineb suuri kulusid seoses lähtematerjalide ostmise ja sünteesimise käigus tekkinud toksilistest ainetest vabanemisega.

15

[0011] Patent WO 99/026670 puudutab meetodit polümeervahu tootmiseks, kusjuures vaht on määratletud kui poorne polümeermaatriks. Vaht moodustub, kui külmutada lahustuva polümeeri lahus, eemaldada lahusti ja vajaduse korral töödelda polümeeri, et moodustuks vaht.

20

[0012] Lisaks on selliste ainete moodustumine, millel on teatav toksilisuse määr, kuigi väga madal, peamine tegur, mis välistab selliste polümeeride kasutamise võimalikkuse biomeditsiinilistes ja farmatseutilistes kasutusvaldkondades.

25 **Leiutise olemus**

[0013] Käesoleva leiutise eesmärk on pakkuda polümeer-hüdrogeele, mille puhul on kõrvaldatud eespool nimetatud puudused seoses karbodiimiidi kasutamisega ristsiduva aina.

30 [0014] Sellest tulenevalt pakub käesolev leiutis polümeer-hüdrogeeli, mis on toodetud meetodi abil, mis hõlmab järgnevaid etappe:

a) vesilahuse valmistamine, mis sisaldab sidrunhapet ja karboksümetüütselluloosi;
ja

b) lahuse kuumutamine, et eemaldada vesi ja ristsiduda karboksümetüütselluloos sidrunhappega, moodustades nõnda polümeer-hüdrogeeli;

5 nimetatud polümeer-hüdrogeeli pundumismäär destilleeritud vees on vähemalt 50.

[0015] Käesolev leiutis puudutab osaliselt avastust, et lahustuvate tselluloosi derivaatide ristsidumine sidrunhappega (3-karboksü-3-hüdroksü-1,5-pentaandihape; edaspidi tähistatud lühendiga „CA”) annab tulemuseks polümeer-hüdrogeelide ja
10 superabsorbeerivate polümeer-hüdrogeelide moodustumise. Sidrunhape on looduslikult esinev mittetoksiline hape, mis on turul soodsa hinnaga kättesaadav. Kuigi sidrunhapet on kasutatud ristsiduva ainaena polümeeride, nagu näiteks hüdroksüpropüülmetüütselluloosi ja tärklise puhul tekstiili- ja toiduainetööstuses [7-11], kasutatakse sidrunhapet nendes kasutusvaldkondades lahustumatute kiudude
15 ristsidumiseks ja edasiseks stabiliseerimiseks, et pakkuda parema vastupidavuse ja mehaaniliste omadustega kangaid. Kuid sidrunhappe kasutamist karboksümetüütselluloosi või muude lahustuvate hüdrofiilsete polümeeride ristsidumiseks, et valmistada polümeer-hüdrogeele ja superabsorbeerivaid polümeer-hüdrogeele, ei ole varem avaldatud.

20

[0016] Ühes teostuses sisaldab vesilahus veel mitteioonset polümeeri, nt hüdroksümetüütselluloosi.

Jooniste lühikirjeldus

25 [0017]

Joonisel fig 1 on illustreerivalt kujutatud kavandatud mehhanismi polümeeri ristsidumiseks sidrunhappega.

Joonisel fig 2 on kujutatud kumulatiivse toidu tarbimise diagramm ajalise funktsioonina rottide puhul, kellele manustati suukaudselt leiutisekohast polümeer-hüdrogeeli, ja rottide puhul, kellele manustati üksnes vehiikulit.

5 Leiutise üksikasjalik kirjeldus

[0018] Käesoleva leiutisega pakutakse polümeer-hüdrogeele ja nende kasutusvaldkondi.

[0019] Käesoleva leiutise kohase polümeer-hüdrogeeli valmistamise meetod hõlmab etappi, kus ristseotakse karboksümetüülselluloosi sisaldav vesilahus sidrunhappega, tootes sel viisil polümeer-hüdrogeeli. Mõningates teostustes sisaldab vesilahus ka mitteioonset polümeeri, nt hüdroksümetüülselluloosi.

[0020] Eelistatult viiakse ristsidumisreaktsioon läbi kõrgema temperatuuri juures, näiteks toatemperatuurist (25 °C) kõrgema temperatuuri juures. Näiteks võib reaktsiooni läbi viia temperatuuri juures, mis on ligikaudu 30 °C kuni ligikaudu 150 °C, eelistatult ligikaudu 50 °C kuni ligikaudu 120 °C. Ühes teostuses kontsentreeritakse samal ajal, kui ristsidumisreaktsiooni viiakse läbi kõrgema temperatuuri juures, reaktsioonilahus vee eemaldamise teel. Vee eemaldamist võib saavutada näiteks aurustamise teel. Ühes teostuses eemaldatakse osa veest. Ühes teises teostuses eemaldatakse põhiliselt kogu vesi, mille tulemusel saadakse kuiv jääk. Valikuliselt hoitakse reaktsioonisegu kõrgema temperatuuri juures teatud ajavahemiku jooksul pärast vee eemaldamist kuivuseni.

[0021] Termin „mitteioonne polümeer” tähistab käesolevas hüdrofiilset polümeeri, mis ei sisalda ioniseeruvate funktsionaalsete rühmadega, nt happe- või aluserühmadega, monomeerseid ühikuid. Taoline polümeer jääb vesilahuses laenguta. Käesolevas meetodis kasutamiseks sobivateks mitteioonseteks polümeerideks on näiteks polüallüülalkohol, polüvinüülalkohol, tärklised, näiteks maisitärklis ja hüdroksüpropüültärklis, alküülselluloosid, nt C₁-C₆-alküülselluloosid, sh metüülselluloos, etüülselluloos ja n-propüülselluloos; asendatud alküülselluloosid, sh hüdroksü-C₁-C₆-alküülselluloosid ja hüdroksü-C₁-C₆-alküül-C₁-C₆-alküülselluloosid, nt

hüdrosüetüütselluloos, hüdrosü-n-propüütselluloos, hüdrosü-n-butüütselluloos, hüdrosüpropüülmetüütselluloos ja etüülhüdrosüetüütselluloos.

[0022] Meetod võib veel hõlmata polümeer-hüdrokeeli puhastamist, näiteks pestes
5 polümeer-hüdrokeeli polaarses lahustis, nt vees, polaarses orgaanilises lahustis, nt
alkoholis, nagu metanool või etanool, või nende kombinatsioonis. Üleni polaarsesse
lahustisse kastetud polümeer-hüdrokeel pundub ja vabastab kõik komponendid, nt
kõrvalsaadused või reageerimata polükarboksüülhappe, mis ei kuulu
polümeervõrgustikku. Polaarse lahustina on eelistatud vesi, veel parem on destilleeritud
10 vesi. Vee kogus, mis on selles etapis avajalik, et saavutada maksimaalne pundumine, on
umbkaudu 10–20 korda suurem kui geeli enda algne kogus. Võttes arvesse tööstuslikul
tootmisel selles etapis kasutatava vee suurt kogust, aga ka pesujäätmete kõrvaldamist
ja/või ringlussevõttu, on sünteesiprotsessis mürgiste kõrvalsaaduste esinemise vältimise
vajadus ilmselge. Polümeer-hüdrokeeli pesemisetappi võib korrata mitu korda,
15 soovi korral kasutatavat polaarset lahustit vahetades. Näiteks võib polümeer-hüdrokeeli
pesta metanooli või etanooliga ning seejärel destilleeritud veega, korrates soovi korral
neid kahte toimingut ühe korra või mitu korda.

[0023] Meetod võib veel hõlmata polümeer-hüdrokeeli kuivatamist. Kuivatamisetapis
20 kastetakse täielikult pundunud polümeer-hüdrokeel mittelahusti-tselluloosi – seda
protsessi tuntakse inversioonina. Sobivate tselluloosist mittelahustite hulka kuuluvad
näiteks atsetoon ja etanool. Polümeer-hüdrokeeli faasiinveriooni abil kuivatamise
tulemusena saadakse lõplik mikropoorne struktuur, mis parandab polümeer-hüdrokeeli
absorbeerimisomadusi kapillaarsuse abil. Samuti paranevad geeli absorbeerimis- ja
25 desorbeerimisomadused, kui poorsus on omavahel ühendatud või avatud, st mikropoorid
on omavahel ühendatud. Kui täielikult või osaliselt pundunud geel kastetakse
mittelahustisse, läbib geel faasinversiooni ja vesi väljub geelist, kuni geel on taas
klaasjas valgetest osakestest koosnev tahkis. Selleks et saada kuivatatud geel lühikese
aja jooksul, võib olla vajalik mitmekordne mittelahustiga loputamine. Kui näiteks
30 pundunud polümeer-hüdrokeel kastetakse atsetooni kui mittelahustisse, moodustub vee
ja atsetooni segu, milles oleva vee osakaal suureneb sedamööda, mida rohkem
polümeer-hüdrokeel kuivab; teatava atsetooni/vee kontsentratsiooni juures, näiteks 55%
atsetooni, ei saa vesi enam polümeer-hüdrokeelist väljuda, mistõttu tuleb lisada

polümeer-hüdrogeelile atsetooni, et kuivatamist jätkata. Mida suurem on atsetooni/vee suhtarv kuivatamise ajal, seda kiirem on kuivatamisprotsess. Kuivatamisprotsessi kiirus ja polümeer-hüdrogeeli osakeste algne suurus mõjutab pooride mõõtmeid – kui osakesed on suuremad ja kuivatamisprotsess kiirem, on poorid suuremad; eelistatakse mikromõõtmeter poore, sest sellises suurusvahemikus pooridel on väga hea kapillaartoime, mille tulemuseks on parem sorbeerumis- ja vee kinnipidamise suutlikkus.

[0024] Leiutisekohaste polümeer-hüdrogeelide kuivatamiseks võib kasutada ka teistsugust protsessi, nagu näiteks õhkuivatamine, külmuivatamine või ahjus kuivatamine. Neid kuivatamisviise võib kasutada üksikult, kombineeritult või eespool kirjeldatud mittelahustiga kuivatamise etapiga kombineeritult. Näiteks võib polümeer-hüdrogeeli kuivatada mittelahustis, millele järgneb õhkuivatamine, külmuivatamine, ahjus kuivatamine või nende kombinatsioon, et kõrvaldada mis tahes mittelahusti jäägid. Ahjus kuivatamist võib teostada temperatuuril, mis on näiteks ligikaudu 30–45 °C, kuni mittelahusti jäägid on täielikult eemaldatud. Pestud ja kuivatatud polümeer-hüdrogeeli võib kasutada sellisena, nagu see on, või seda võib jahvatada soovitud suurusega polümeer-hüdrogeeli osakeste valmistamiseks.

[0025] Teises teostuses sisaldab vesilahus mitteioonset polümeeri, eelistatavalt asendatud tselluloosi, rohkem eelistatud on hüdroksüalküültselluloos või hüdroksüalküülalküültselluloos ja enim eelistatud on hüdroksüetüültselluloos („HEC“).

[0026] Karboksümetüültselluloosi ja mitteioonse polümeeri massi suhtarv võib olla vahemikus ligikaudu 1:10 kuni 10:1, eelistatavalt alates ligikaudu 1:5 kuni 5:1. Eelistatud teostustes on massi suhtarv suurem kui 1:1, näiteks ligikaudu alates 2 kuni 5. Eriti eelistatud teostuses on ioonne polümeer karboksümetüültselluloos, mitteioonse polümeer on hüdroksüetüültselluloos ja massi suhtarv (ioonse:mitteioonse) on ligikaudu 3:1.

30

[0027] Leiutisekohase meetodi eelistatud teostuses, mille tulemusena saadakse üliabsorbeeriv polümeer-hüdrogeelpreparaat, mille pundumismäär on eriti suur, on kogu lähteaine kontsentratsioon vesilahuses vähemalt 2% massist (algse vesilahuses sisalduva

vee massi alusel) ja ristsiduva aine kogus on umbkaudu vahemikus 1–5% massist (lähteaine massi alusel). Käesolevas kirjelduses viitab termin „lähteaine“ hüdrofiilse(te)le polümeeri(de)le, mida kasutatakse lähteainetena polümeer-hüdrogeeli polümeervõrgustiku moodustamisel, näiteks teatavates teostustes tähendab „lähteaine mass“ kasutatud CMCNa massi või kasutatud CMCNa ja HEC kombinatsiooni massi. Vesilahus sisaldab eelistatavalt sorbitooli koguses, mis moodustab ligikaudu 4% massist (vee massi alusel).

[0028] Paisumissuhe (*swelling ratio*, SR) on mõõtühik, mis näitab polümeer-hüdrogeeli vee absorbeerimise võimet. SR saadakse paisumise mõõtmiste kaudu tasakaalustatud tingimustes (kasutades näiteks Sartoriuse mikrokaalu, mille tundlikkus on 10^{-5}) ning selle arvutamiseks kasutatakse alljärgnevat valemit:

$$SR = (W_s - W_d) / W_d$$

kus W_s on polümeer-hüdrogeeli mass pärast 24-tunnist hoidmist destilleeritud vees ja W_d on polümeer-hüdrogeeli mass enne vette kastmist, kus polümeer-hüdrogeel on eelnevalt kuivatatud, et eemaldada mis tahes veejäägid.

[0029] Valmistamismeetodi kohaselt toimub selles teostuses ristsidumisreaktsioon eelistatavalt temperatuuri juures, mis on vahemikus 60–120 °C. Temperatuuri muutmine selles etapis võimaldab suurendada või vähendada polümeervõrgustiku ristsidumise määra. Eelistatud ristsidumistemperatuur on ligikaudu 80 °C.

[0030] Üks eriti eelistatud meetod hõlmab alljärgnevaid etappe: 1. etapis lahustatakse hüdrofiilne polümeer (hüdrofiilsed polümeerid), karboksüülhape ja valikuliselt molekulaarne speisser vees toatemperatuuril; 2. etapis eemaldatakse vesi sellest lahusest temperatuuril 40 °C kahepäevase ajavahemiku jooksul; 3. etapis kuumutatakse 2. etapi produkt 10 tunniga temperatuurini 80 °C, et kutsuda esile ristsidumisreaktsioon ja moodustada polümeer-hüdrogeel; 4. etapis pestakse polümeer-hüdrogeeli 24 tunni jooksul kolm korda veega; 5. etapis hoitakse pestud polümeer-hüdrogeeli 24 tundi atsetoonis, et eemaldada vesi; 6. etapis kuivatatakse polümeer-hüdrogeeli lisaks 5 tundi ahjus temperatuuril 45 °C; ja 7. etapis jahtavatakse kuivatatud polümeer-hüdrogeel, saades polümeer-hüdrogeeli osakesed.

[0031] Leiutisekohase polümeer-hüdrogeeli pundumismäär on vähemalt ligikaudu 50. Eelistatud teostustes on polümeer-hüdrogeeli pundumismäär vähemalt ligikaudu 60, ligikaudu 70, ligikaudu 80, ligikaudu 90 või ligikaudu 100. Näiteks teatavate teostuste puhul on leiutisekohase polümeer-hüdrogeeli pundumismäär 50 kuni ligikaudu 100, 5 ligikaudu 60 kuni 100, ligikaudu 70 kuni 100, ligikaudu 80 kuni 100 või ligikaudu 90 kuni 100. Teatavate teostuste puhul hõlmab leiutis polümeer-hüdrogeele, mille pundumismäär on ligikaudu 150, 200, 250,300, 330 või 350.

[0032] Teatavate teostuste puhul imavad leiutisekohased polümeer-hüdrogeelid selliseid 10 kehavedelikke nagu veri, vereplasma, uriin, soolenõre, või maomahl koguses, mis on vähemalt 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 või 100 korda suurem nende kuivmassist. Hüdrogeel-polümeeri võimet imada kehavedelikke võib kontrollida tavapäraseid vahendeid kasutades, sh teha katseid ühelt või mitmelt isikult saadud kehavedelike proovidega või tehislise kehavedelikega, nt uriini või maomahla jäljendav vedelik. 15 Teatavate eelistatud teostuste puhul on polümeer-hüdrogeel võimeline imama suuri vedelikukoguseid, mis on valmistatud ühest osast maomahla jäljendavast vedelikust ja kaheksast osast veest. Maomahla jäljendava vedelikku saab valmistada USP katselahusprotseduure kasutades, mida selles valdkonnas tuntakse. Mõningates teostustes imab leiutisekohane polümeer-hüdrogeel maomahla jäljendava vedeliku ja vee 20 segu koguses, mis on vähemalt 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 korda suurem selle kuivmassist.

[0033] Leiutisekohane polümeer-hüdrogeel sisaldab ristseotud polümeere, mille vedelikusisaldus on erinev. Näiteks saab pakkuda eri vedelikusisaldusega polümeer- 25 hüdrogeele, alates olulisel määral kuivast või veevabast seisundist, st kui ligikaudu 0–5% polümeer-hüdrogeeli massist moodustab vesi või vesivedelik, kuni selleni, et geel sisaldab olulisel määral vett või vesivedelikku, sh seisund, kui polümeer-hüdrogeel on imanud maksimaalse koguse vett või vesivedelikku.

[0034] Leiutisekohaseid polümeer-hüdrogeele saab kasutada rasvumuse ravimise 30 meetodites, vähendades toidu ja kalorete tarbimist või tekitades ja säilitades täiskõhutunnet. Meetodid hõlmavad tõhusa koguse leiutisekohase polümeer-hüdrogeeli manustamist isiku makku; eelistatavalt neelab isik, nt imetaja, sh inimene, polümeer-

hüdrokeeli alla. Taolisi polümeer-hüdrokeele võib kasutada mao sisalduse suurendamiseks, nt suurendades toidukogust, lisamata toidule kaloreid. Isik võib polümeer-hüdrokeeli alla neelata enne sööki või koos toiduga, nt segades polümeer-hüdrokeeli toidu sisse. Polümeer-hüdrokeel pundub pärast allaneelamist maomahlaga või maomahla ja vee kombinatsiooniga kokku puutudes. Polümeer-hüdrokeeli võib alla neelata puhtal kujul või vedeliku või kuiva toidu hulka segatuna, osaliselt või täielikult pundununa, kuid parem on alla neelata geel, mille vedelikusisaldus on märkimisväärselt väiksem selle kogumahutavusest, veelgi parem, kui neelatakse alla veevaba polümeer-hüdrokeel. Seega on maht, mille polümeer-hüdrokeel saavutab maos, märkimisväärselt suurem sellest polümeer-hüdrokeeli mahust, mille isik alla neelab. Leiutisekohane polümeer-hüdrokeel võib samuti täita peensoolt ja/või avaldada selle seintele survet, liikudes maost peensoolde ja paisudes. Eelistatavalt jääb polümeer-hüdrokeel peensooles pundunuks nii pikaks ajaks, mis on piisav selleks, et pärssida isiku toidutarbimist, enne kui see tõmbub nii palju kokku, et kehast väljuda. Ajavahemik, mis on piisav isiku toidutarbimise pärssimiseks, on üldiselt aeg, mis isikul kulub söömiseks ja allaneelatud toidul peensoolde jõudmiseks. Nimetatud kokkutõmbumist võib põhjustada näiteks degradeerumine ristsidemete kadumise tõttu, misjärel vabaneb vedelik ja geeli maht väheneb niipalju, et see saab kehast väljuda. Selles meetodis kasutamiseks sobivad polümeerid punduvad pH-tasemest sõltuvalt, nii et on täheldatud suuremat pundumist pigem kõrgema pH-taseme juures. Seega ei pundu taoline polümeer maos märkimisväärselt, kui just seal pole toitu ja/või vett, mis suurendaks mao sisu pH-taset, ja liigub peensoolde. Koos toiduga allaneelatuna pundub polümeer-hüdrokeel algselt maos; kui aga magu tühjeneb toidust ja pH-tase langeb, tõmbub geel kokku ja liigub maost peensoolde. Peensoole kõrgema pH-tasemega keskkond põhjustab polümeer-hüdrokeeli pundumist, mis siis täidab peensoolt või avaldab rõhku selle seintele.

[0035] Polümeer-hüdrokeeli võib soovi korral manustada kombinatsioonis pH-taset reguleeriva ainega, mis muudab polümeer-hüdrokeeli mikrokeskkonna pH-taset, muutes nii ka selle vedeliku imamise võimet. Kui polümeer-hüdrokeel sisaldab näiteks anioonset polümeeri, võivad mikrokeskkonna pH-taset tõstvad ained suurendada polümeer-hüdrokeeli punduvust. Leiutisekohaste polümeer-hüdrokeelidega kasutamiseks sobivate pH-taset reguleerivate ainete hulka kuuluvad puhverained, H₂ blokaatorid, prootonpumba inhibiitorid, antatsiidid, valgud, toitesegud ja nende

- kombinatsioonid. Sobivate puhverainete ja antatsiidide hulka kuuluvad ammooniumbikarbonaat, naatriumbikarbonaat, kaltsiumkarbonaat, kaltsiumhüdroksiid, alumiiniumhüdroksiid, alumiiniumkarbonaat, magneesiumkarbonaat, magneesiumhüdroksiid, kaaliumbikarbonaat, kaaliumkarbonaat, kaaliumhüdroksiid, naatriumkarbonaat, naatriumhüdroksiid ja nende kombinatsioonid. Sobivate H₂ blokaatorite hulka kuuluvad tsimetidiin, ranitidiin, famotidiin, nizatidiin ja nende kombinatsioonid. Sobivate prootonpumba inhibiitorite hulka kuuluvad omeprasool, lansoprasool, esomeprasool, pantoprasool, rabeprasool ja nende kombinatsioonid.
- 5
- 10 **[0036]** Siinseid polümeer-hüdrogeele võib kasutada ka seedetraktist vee eemaldamiseks, et näiteks ravida neeruhaigusega, sh kroonilise ja ägeda neeruhaigusega isikuid, eelkõige neid, kes saavad dialüüsravi. Polümeer-hüdrogeeli võib veel kasutada seedetraktis sisalduva vee koguse muutmiseks seda vajaval isikul, näiteks kõhukinnisust ravides.
- 15 **[0037]** Käesoleva leiutise kohaseid polümeer-hüdrogeele ja superabsorbeerivaid polümeer-hüdrogeele võib kasutada absorbeerivate materjalidena alljärgnevates valdkondades, mis on välja toodud mittepiiravate näidetena:
- toidulisandid (näiteks mahuainetena toidulisandites kalorivaeste dieetide jaoks, olles suutelised tekitama püsiva küllastumuse tunde, kuna neid hoitakse maos
 - 20 piiratud ajavahemiku jooksul, või vee ja madala molekulmassiga ühendite, nagu näiteks mineraaloolade või vitamiinide lisanditena, mida lisatakse jookidesse kuival või paisunud kujul);
 - põllumajandustoodetes (näiteks vee ja/või toitainete ja/või fütokemikaalide kontrollitud vabanemiseks kasutatavates vahendites, eelkõige maaviljeluseks
 - 25 kuivades, inimtühjades piirkondades ja kõikidel juhtudel, kus ei ole võimalik tihti kasta; sellised tooted, mis segatakse kuival kujul taimejuuri ümbritseva pinnasega, absorbeerivad vett kastmise ajal ja on suutelised seda säilitama, vabastades seda aeglaselt teatavatel juhtudel koos toitainete ja fütokemikaalidega, mis on maaviljeluseks kasulikud);
 - 30 • isikliku hügieeni tarbeks ja majapidamises kasutatavates absorbeerivates toodetes (nagu näiteks imikute mähkmete absorbeeriva sisuna, hügieenilistes salvrätides jms);

- mänguasjade ja vidinate valdkonnas (nagu näiteks toodetes, mis on suutelised muutma märkimisväärselt oma kuju, kui need viiakse kokku vee või vesilahusega);
- biomeditsiini valdkonnas (näiteks biomeditsiini ja/või meditsiinivahendites, nagu näiteks absorbeerivate sidemetena äärmiselt palju vedelikku eritavate haavade, nagu näiteks haavandite ja/või põletuste ravimiseks, või toimeainet aeglaselt vabastavates polümeersetes kiledes, mis sobivad vedelike aeglaseks vabanemiseks, olles kohandatud kasutamiseks oftalmoloogias);
- kehavedelike kontrolli all hoidmise valdkonnas, st organismi sisenevate vedelike koguse kontrolli all hoidmiseks, näiteks toodetes, mis on suutelised eemaldama organismist vedelikke, nagu näiteks ödeemi, kroonilise südamepuudulikkuse ja dialüüsi korral.

[0038] Samuti kuuluvad käesoleva leiutise ulatusse eespool nimetatud tooted, mis sisaldavad absorbeeriva materjalina käesolev leiutise polümeer-hüdrogeeli.

[0039] Lisaks hõlmab leiutis mis tahes leiutisekohaste polümeer-hüdrogeelide kasutamist meditsiini valdkonnas. Selliste kasutusvaldkondade hulka kuulub polümeer-hüdrogeeli kasutamine rasvumise või mis tahes meditsiinilise häire või haiguse ravimiseks mõeldud ravimi valmistamisel, mille puhul on kalorite piiramisel terapeutiline, leevendav või profülaktiline kasu.

Näited

[0040] Leiutisekohaseid materjale ja protsesse on lihtsam mõista alljärgnevate näidete varal, mis on mõeldud leiutise illustreerimiseks ja mitte selle ulatuse piiramiseks. Erinevad muudatused ja modifikatsioonid avaldatud teostuste osas on antud valdkonna asjatundjatele ilmsed ning selliseid muudatusi ja modifikatsioone, mille hulka kuuluvad mittepiiravalt leiutisekohaste keemiliste struktuuride, derivaatide, formulatsioonide ja/või meetoditega seotud muudatused ja modifikatsioonid, võib teha, ilma et seejuures kaugenetaks leiutise põhimõttest ja lisatud patendiõudluse ulatusest.

Näide 1

Karboksümetüütselluloosi ja hüdroksümetüütselluloosi segude ristsidumine sidrunhappega

5 Materjalid

[0041] CMCNa (MW 700 kDa, DS 0,9, toiduainetööstusele sobiv) ja HEC (MW 250kDa, toiduainetööstusele sobiv) osteti ettevõttelt Eigenmann e Veronelli S.p.A. Milano ning sidrunhape saadi ettevõttelt Dal Cin S.p.A. Sesto San Giovanni Milano ning neid kasutati saadud kujul.

10

Polümeer-hüdrogeeli sünteesimine

[0042] Polümeer-hüdrogeeli proovide saamiseks viidi vees läbi CMCNa ja HEC-i reaktsioon sidrunhappe kui ristsiduva ainega vastavalt alljärgnevale protseduurile. Kõigepealt saadi polümeeri kogukontsentratsioon 2% vee massi järgi, kasutades

15 CMCNa ja HEC-i segu, mille masside suhe oli 3:1, mis lahustati destilleeritud vees, segades seda õrnalt toatemperatuuril kuni selge lahuse saamiseni. Üksnes CMCNa kasutamisel on täheldatud viletsat ristsidumist, mis on tingitud elektrostaatilisest repulsioonist polüelektrolüüdi ahelate vahel ja hüdroksüülrühmade kõrgest asendamise

20 määrast kõige reaktiivsema positsiooni C6 juures [13]. CMCNa lahustumine on kasutatud kontsentratsiooni juures aeglane; seetõttu lisati veele kõigepealt HEC ning ligikaudu 5 minuti pärast saadi pisut suurenenud viskoossusega selge lahus; seejärel lisati CMCNa ning segamist jätkati kuni märkimisväärselt suurenenud viskoossusega selge lahuse saamiseni (24 tundi). Lõpuks lisati erinevates kontsentratsioonides sidrunhapet (1,75%, 2,75%, 3,75%, 10% ja 20% polümeeri massi järgi), et saada

25 erinevate ristsidumise määradega proovid. Seda valmislahust kasutati 10 mm paksuste proovide vormimiseks. Kõigepealt kuivatati kõiki proove temperatuuril 30 °C 24 tundi, et eemaldada absorbeeritud vesi, ning seejärel hoiti neid temperatuuril 80 °C ristsidumisreaktsiooni toimumiseks (24 tundi koos vahepealse kontrolliga).

[0043] Lisaks valmistati proovid, mis sisaldasid sidrunhappega ristseotud puhast HEC-i või puhast CMCNa-d, järgides täpselt samasuguseid katsetingimusi, mida kasutati HEC ja CMCNa segude puhul.

- 5 [0044] Kõikide proovide analüüsimiseks kasutati FT IR mõõtmisi. Anhüdrüüdi moodustumise tuvastamiseks jälgiti selle iseloomulikku venitusriba karbonüülpiirkonnas lainearvu 1738 cm^{-1} juures [14].

Paisumissuhe

- 10 [0045] Tasakaaluseisundi paisumise mõõtmised kõikide proovide kohta viidi läbi destilleeritud vees, kasutades Sartoriuse mikrokaalu (10^{-5} tundlikkus). Paisumissuhte mõõtmiseks kaaluti proove enne ja pärast nende kastmist destilleeritud vette ligikaudu 24 tunniks. Paisumissuhe (*swelling ratio*, SR) on määratletud alljärgnevalt:

$$SR = (W_s - W_d) / W_d$$

- 15 kus W_s on paisunud hüdrogeeli mass ja W_d on kuivatatud proovi mass [15]

Diferentsiaalne skaneeriv kalorimeetria

- [0046] Diferentsiaalset skaneerivat kalorimeetrit (Mettler-Toledo 822^e Mettler DSC) kasutati soojusanalüüsi jaoks. Skaneerimise temperatuurivahemik ja kuumutamise kiirus
20 olid vastavalt 10–200 °C ja 5 °C/min.

- [0047] Kasutatud soojusüksikkel oli järgmine: (1) kuumutamine temperatuuril 10 °C temperatuurini 100 °C; (2) isoterm temperatuuril 100 °C 3 minutit; (3) jahutamine temperatuurilt 100 °C temperatuurini 10 °C; (4) kuumutamine temperatuurilt 10 °C
25 temperatuurini 200 °C; (5) isoterm temperatuuril 200 °C; (6) jahutamine toatemperatuurini. Võrdluseks kasutati tühja anumad.

Fourier' teisendusega infrapunaspetskoopia

[0048] Kõik FT IR spektrid salvestati JASCO FT IR 660 plus spektromeetriga, mis oli varustatud nõrgendatud täieliku sisepeegeldusega (*attenuated total reflectance*, ATR) kristallist proovivõtuvahendiga. Kile proove kasutati vahetult ATR kristallist proovivõtuvahendil lainearvu 4 cm^{-1} juures 300 skaneerimise kaupa absorbeerimisvõime vahemikus 4000 cm^{-1} kuni 600 cm^{-1} .

Tulemused ja kirjeldus

[0049] Puhta sidrunhappe DSC termogramm näitas piiki temperatuuri ligikaudu 60 °C juures, mille võib omistada dehüdratsiooniga seotud veekaotuse protsessile, mille tulemusel moodustus anhüdriid. Teisel skaneerimisel täheldati täielikku lagunemist, mis algas ligikaudu 160 °C juures.

[0050] Puhaste CMCNa ja HEC pulbrite DSC analüüs näitab, et polümeeridesse absorbeeritakse veel teatavas koguses vett. Temperatuuril üle 100 °C tuvastatakse CMCNa võimalik lagunemise piik. Nii CMCNa kui ka HEC näitavad soojusstabiilsust temperatuuril alla 100 °C .

[0051] Polümeer-hüdrogeeli kilet, mille saamiseks kasutati CMCNa ja HEC-i segu (suhe 3:1) ja sidrunhapet 3,75% polümeeri massi järgi, analüüsiti DSC-ga pärast proovi kuivatamist 24 tundi temperatuuril 30 °C ja seejärel pulbriks jahvatamist. Näha on suur endotermiline piik, mis on seotud anhüdriidiks muutmise protsessi käigus tekkinud vee aurustumisega. Esimesega kattub väike eksotermiline piik, mis omistatakse esterdamisele. Teises kuumutamistsükliks täheldatakse ristseotud tselluloosisegu klaasistumist ($T_g = 38\text{ °C}$).

[0052] Pärast sellist esialgset DSC uuringut valmistati vastavalt alljärgnevatele protseduuridele teistsugused polümeer-hüdrogeeli proovid. Pärast reagentide segamist vees hoiti reaktsioonianumat 24 tundi temperatuuril 30 °C kuivades tingimustes, et eemaldada vesi. Seejärel tõsteti temperatuur vastavalt esimese DSC analüüsi tulemustele

60 °C kõrgemale, et saada sidrunhappe anhüdriid. Sellest piirtemperatuurist kõrgemal on sidrunhappe anhüdriid kättesaadav ristsidumisreaktsiooniks tselluloosi OH-rühmadega. Sünteesiprotsessi optimeerimiseks katsetati teistsuguseid reaktsioonitingimusi, nagu näiteks temperatuuri ja sidrunhappe kontsentratsiooni vastavalt tabelis 1 kokkuvõtlikult esitatule. Ristsidumise protsessi puhul katsetati kahte erinevat reaktsioonitemperatuuri – 80 °C ja 120 °C. Lagunemise riski vältimiseks või reaktsioonikiiruse piiramiseks valiti temperatuur 80 °C. Lisaks kasutati esialgu väga kõrgeid sidrunhappe kontsentratsioone (10% ja 20% massi järgi), et amplifitseerida iga keemilise reaktsiooni etapiga seotud FT IR signaale. Kõigepealt ristseoti sidrunhappega puhas CMCNa ja HEC, et uurida selle reaktiivsust iga nimetatud polümeeriga.

Tabel 1

Reaktsiooni märgis	Esialgne polümeer	sidrunhappe kontsentratsioon (protsent polümeeri massist)
A10	CMCNa	10
A20	CMCNa	20
B10	HEC	10
B20	HEC	20
C10	CMCNa:HEC (3:1)	10
C20	CMCNa:HEC (3:1)	20

15

[0053] Sidrunhappe FT IR spektrid registreeriti A10 reaktsioonisegust enne kuumutamist ja A10 reaktsioonisegust pärast 5-tunnist kuumutamist. Sidrunhappe spektris on võimalik täheldada tugevat C=O riba, mille kese paikneb lainearvu 1715 cm⁻¹ juures karboksüülhappe tõttu. Proovi A10 FT IR spekter näitab tselluloosile iseloomulikku tugevat absorptsiooniriba lainearvu 1590 cm⁻¹ juures [16]. Pärast

20

kuumutamist täheldatakse endiselt nimetatud absorptsiooniriba lainearvu 1590 cm^{-1} juures ning lisaks tekib uus riba lainearvu 1738 cm^{-1} juurde. Anhüdriidid näitavad kahte venitusriba karbonüülpiirkonnas lainearvude 1758 cm^{-1} ja 1828 cm^{-1} juures. Mida kõrgem on sagedusriba, seda intensiivsemad on need atsüklilistes anhüdriidides, samas kui tsüklilised anhüdriidid näitavad madalama sagedusega C=O venitusriba, mis on tugevam kui venitusriba kõrgema sageduse juures [14]. Laineala 1738 cm^{-1} juures täheldatud uue piigi võib omistada karbonüülrühmale iseloomulikule venitusribale anhüdriidi moodustumisega seotud madalama sageduse juures, mis on vajalik vahereaktsioon sidrunhappe tselluloosi hüdroksüülrühmadega reageerimiseks. Seevastu karbonüülrühma piik, mille olemasolu eeldati kõrgema sageduse juures, ei ole tuvastatav tõenäoliselt selle nõrga intensiivsuse tõttu.

[0054] Sidrunhappe FT IR spektrid registreeriti B10 reaktsioonisegust enne kuumutamist ja V10 reaktsioonisegust pärast 6,5-tunnist kuumutamist. HEC-i spekter näitab taaskord riba olemasolu lainearvu 1590 cm^{-1} juures enne ja pärast kuumutamist, samas kui karbonüülrühma absorptsiooni riba lainearvu 1738 cm^{-1} juures ilmub üksnes pärast kuumutamist temperatuuril 80°C , nagu seda täheldati proovi A10 puhul.

[0055] Kuigi FT IR analüüsi peetakse üldiselt kvalitatiivseks tehnikaks näitas Coma ja kaastöötajate poolt läbiviidud erialase kirjanduse uuring, et infrapunaskoopiat võiks kasutada esialgseks ligikaudseks hindamiseks ristseotud tselluloosi derivaatides ristsidumise kiiruse kindlaks määramiseks [9]. Sellest seisukohast lähtudes jälgiti erinevate reaktsioonide arengut, mille lõpptulemuseks oli ristsidumine temperatuuri 80°C juures, registreerides FT IR spektreid reaktsiooni erinevatel ajahetkedel.

[0056] Karbonüülrühma esindavat absorptsiooni piigi alust pindala lainearvu 1738 cm^{-1} juures (A_1) võrreldi absorptsiooni võrdluspiigi aluse pindalaga lainearvu 1592 cm^{-1} juures (A_2), mis on kõikide spektrite puhul muutumatu. Anhüdriidi arengut hinnati suhtena A_1/A_2 reaktsiooniaja funktsioonina. CMCNa FT IR spektrid, kui reaktsioon teostatakse temperatuuril 80°C 20% sidrunhappe või 10% sidrunhappega, näitavad mõlemad sarnast arengusuunda: anhüdriidi riba, mis puudub enne kuumutamist, saavutab maksimumi peaaegu kohe pärast esimese tunni möödumist, seejärel väheneb miinimumini 3 tunni pärast, seejärel suureneb uuesti, saavutades teise maksimumi

5 tunni pärast. Lõpuks vähendab aeglane protsess riba pindala nullini 24 tunni pärast. Siinkohal tasub märkida, et 20% sidrunhappe reaktsiooni spektris kattub teine maksimum väärtusega ($A_1/A_2 = 0,10$), mis on kõrgem kui need, mida täheldati 10% sidrunhappe reaktsioonis ($A_1/A_2 = 0,04$).

5

[0057] Eelduste kohaselt on piik lainearvu 1738 cm^{-1} juures tingitud vaba sidrunhapet hõlmavast anhüdriidiks muutmise protsessist, millele järgneb selle anhüdridi esimene kondenseerimine tselluloosi OH-rühmaga, mis põhjustab anhüdridi C=O-rühmade kiiret kadumist. Seejärel on nüüdseks polümeeriga seotud karboksülaatrühmad suutelised uuesti anhüdridi moodustama, mis põhjustab 1738 cm^{-1} piigi suurenemist. Selle 10 anhüdridi teine reaktsioon, mis vastutab ristsidumise eest, annab tulemuseks uue anhüdridi rühma ära kasutamise ja selle tagajärjel lainearvu 1738 cm^{-1} juures asuva piigi vähenemise. See teine reaktsioon on aeglasem, kuna see hõlmab suurte makromolekulidega seotud rühmi ja on seega steerilisemalt takistatud, nagu sellest on 15 teatatud ka teiste tselluloosi ristsidumise protsesside puhul [17]. Seda võimalikku reaktsioonimehhanismi kinnitavad paisumise mõõtmised.

[0058] FT IR spektrid registreeriti ka HEC polümeeri reaktsioonide kohta, kui reaktsiooni teostatakse temperatuuril 80 °C 20% sidrunhappe või 10% sidrunhappega. 20 10% sidrunhappe kasutamise korral suureneb anhüdridi riba intensiivsus väärtuselt 0 väärtuseni 0,098, kui reaktsiooniaeg pikeneb 0 tunnilt 6,5 tunnini, kuid langeb tagasi väärtuseni 0, kui reaktsiooniaja pikkus on 24 tundi. 20% sidrunhappe reaktsioon järgib täpselt sama suundumust, saavutades 5 tunni pärast maksimaalse väärtuse 0,079. Eelduste kohaselt on nimetatud ristsidumismehhanism samasugune, nagu kirjeldati 25 CMCNa puhul, antud juhul näivad anhüdriidiks muutmise ja esterdamise reaktsioonid kattuvat. Seetõttu näitab HEC polümeer FT IR spektrites ühte piiki. Viimati nimetatud tulemus oli kooskõlas Xie ja kaastöötajate järeldusega [18]. Nad uurisid asendamise määra ristsiduva esterdamise hindamiseks tärgliskel, mis pandi soojuse toimel reageerima sidrunhappega erinevate reaktsiooniaegade juures ja kus maksimaalne tase saavutati 30 mõne tunni pärast.

[0059] Selleks, et selgitada kõikides 24 tunni pärast registreeritud FT IR spektrites täheldatud andmeid, lähtusime eeldusest, et kõikidel juhtudel on polümeer ebastabiilne,

kui seda hoida ahjus 24 tundi, kuna toimuvad tuvastamata sekundaarsed reaktsioonid, mis muudavad polümeeri struktuuri, mis hõlmab ka estri funktsioone. Xie ja kaastöötajate [18] töös arvati, et asendamise määr saavutas maksimaalse taseme ja seejärel vähenes seetõttu, et toimus asendajate dissotsiatsioon tärklisest, kui
5 reaktsiooniaeg oli pikem kui 7 tundi.

[0060] Käesoleva uuringu lõpuleviimiseks ristseoti CMCNa ja HEC-i polümeeri segud. CMNCa struktuuris on karboksüülhappe funktsionaalsed rühmad, mis suurendavad mahu varieerimise protsessi lahuses. Ettevalmistav katse jälgida reaktsiooni rada
10 ebaõnnestus. Tõenäoliselt on käsitletud reaktsioonisüsteemid liiga keerulised ja neil on palju erinevaid reaktsioonikeskmeid. Omavahel võrreldi C10 reaktsiooni FT IR spektreid, mis registreeriti enne kuumutamist, pärast 8-tunnist ja pärast 13-tunnist kuumutamist. Reaktsiooni proov C20 näitab sarnaseid spektreid. Lisaks tasub märkida, et polümeeri segude kasutamise korral (C10 ja C20) tekib lai signaal lainearvu ligikaudu
15 1715 cm^{-1} juures, eriti kui reaktsioonis kasutatakse kõrgemaid sidrunhappe kontsentratsioone. 20% sidrunhappe kasutamise korral on sidrunhappe signaal lainearvu 1715 cm^{-1} juures väga lai ja kattub polümeeri signaaliga lainearvu 1590 cm^{-1} juures ning selget riba ei ole võimalik tuvastada. Kuid siinkohal tuleb rõhutada riba lainearvu 1715 cm^{-1} juures enne kuumutamist. C10 reaktsioonisegu näitab enne kuumutamist riba
20 lainearvu 1715 cm^{-1} juures, mis hõlmab absorptsiooni piirkonda, mida varem täheldati teiste reaktsioonide puhul (A10, A20, B10, B20); sellest tulenevalt on selge määramine karbonüülrühmale keeruline. Kuid teised kaks spektrit näitavad, et see riba liigub ristsidumisreaktsiooni käigus kõrgematele lainearvudele. Eelkõige 8 tunni pärast näitab FT IR spekter laia riba vahemikus 1711 cm^{-1} – 1736 cm^{-1} ning 13 tunni pärast näib see
25 riba olevat selgemalt kitsas absorptsiooni riba lainearvu 1737 cm^{-1} juures, mis on karbonüülrühmade puhul tüüpiline. C20 reaktsioon spektrid annavad sarnaseid tulemusi. Kuigi karbonüülrühmade kvantitatiivne analüüs ei ole võimalik, kui C10 ja C20 proovid on ristseotud, võib eeldada, et karbonüülrühmade hindamine sarnaneb nendega, mida täheldati puhaste polümeeride reaktsiooni puhul.

30

[0061] Ristsidumise kineetika jälgimiseks uuriti ka paisumiskäitumist reaktsiooni edenemise ajal. Paisumissuhe arvutati reaktsiooniaja funktsioonina alljärgneva kohta: (a) CMCNa 10% või 20% sidrunhappe kontsentratsiooniga; (b) HEC 10% või 20%

sidrunhappe kontsentratsiooniga; (c) CMCNa ja HEC-i segu (3:1) 10% või 20% sidrunhappe kontsentratsiooniga; (d) CMCNa ja HEC-i segu (3:1) 1,75%, 2,75% või 3,75% sidrunhappe kontsentratsiooniga.

- 5 **[0062]** Saadud tulemused näitavad, et 10% sidrunhappega ristseotud CMCNa paisumine on 24 tunni pärast kõrgem kui samasuguse sidrunhappe kontsentratsiooniga HEC-i puhul. Kui tselluloosidele lisati 20% sidrunhapet, on paisumiskõverate kujud HEC-i ja CMCNa puhul sarnased. Antud juhul väheneb HEC-il põhinevate proovide paisumine ristsidumise edenedes kiiremini kui CMCNa proovide puhul, näidates kõrgemat
- 10 reaktsioonikiirust sidrunhappe ja HEC-i vahel. Tõenäoliselt on see tingitud sellest, et HEC on vähem steriilselt takistatud kui CMCNa ning suudab reageerida kiiremini kui CMCNa ahelad. Lisaks on HEC-il igas korduvas osas rohkem OH-rühmi kui CMCNa-l (3 vs. 2).
- 15 **[0063]** CMCNa ja sidrunhappe proovi maksimaalset paisumist täheldati geelistumise puhkemisel 3 tunni pärast, kui algab teine esterdamisreaktsioon, mille tulemuseks on ristsidumine. Seejärel väheneb vastava tasakaalu vee sorptsioon ristsidumise protsessi suurenedes, mis kinnitab FT IR analüüsi tulemusi.
- 20 **[0064]** Samasugust reaktsioonimehhanismi võib eeldada ka sidrunhappega ristseotud puhta HEC-i puhul. Kuid antud juhul on üldine käitumine pisut teistsugune polümeeriga seotud karboksüülrühmade puudumise tagajärjel. Paisumiskatsete tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta asjaolu, et sidrunhappe lisab struktuuri ülimalt
- 25 hüdrofiilsed karboksüülrühmad, mis vastutavad polüelektrolüüdi võrgu moodustamise eest. Seega suureneb vee sorptsioon märkimisväärselt, kuna karboksüülrühmad seotakse kõigepealt HEC-i ahelatega ja seejärel geelistatud võrguga. Selle mõjuga ei saa arvestada CMCNa polümeer-hüdrogeelide korral, kuna suur kogus -COOH-rühmi, mis on seotud CMCNa ahelatega, seotakse selle võrguga juba geelistumise alguses. Sarnast suundumust täheldatakse ka HEC-i ja CMCNa segude puhul.
- 30 **[0065]** Praktikas kasutamiseks sobivad kõrge paisumismääruga polümeer-hüdrogeelid saadi väiksemate sidrunhappe kontsentratsioonidega (1,75%, 2,75%, 3,75% polümeeri massi järgi). Sidrunhappe kontsentratsiooniga 3,75% võib paisumissuhe ulatuda 900-ni.

Seda polümeer-hüdrogeeli iseloomustab pärast paisumist piisav jäikus ja see on suuteline säilitama sünteesimise käigus antud kuju. Varem sünteesitud polümeer-hüdrogeele [13], mille valmistamisel kasutati ristsiduva ainaena toksilist reagenti divinüülsulfooni ning samasugust suhet CMCNa ja HEC-i vahel, iseloomustas 5 maksimaalne paisumissuhe 200. Antud juhul saadakse kõrgem paisumissuhe keskkonnasõbralikku ristsiduvat ainet kasutades. Sidrunhappe kontsentratsioonide juures, mis on madalamad kui 1,75%, täheldatakse nõrka ristsidumist seoses ebapiisava mehaanilise omadusega.

10 **Järeldused**

[0066] See töö näitab esimest korda, et sidrunhapet võib edukalt kasutada CMCNa ja HEC-i segude ristsiduva ainaena. Vastavalt joonisel fig 1 näidatule pakutakse, et tselluloosi polümeeride reaktsioon võib olla selgitatav anhüdriidvahesaaduse moodustamisel põhineva esterdamismehhanismiga.

15

[0067] Ristsidumisreaktsiooni CMCNa ja HEC-i süsteemi puhul täheldati nii DSC kui ka FT IR analüüsis. Erinevate ristsidumisreaktsioonide arengut jälgiti FT IR spektrite abil, mida koguti erinevatel reaktsiooniaegadel sidrunhappe liiga kasutades. Paisumissuhe, mida jälgiti erinevatel reaktsiooniaegadel, kinnitas FT IR analüüsist 20 ilmnenu reaktsiooni rada. Praktiliste rakenduste jaoks optimaalne paisumise määr (900) saavutati madalaid sidrunhappe kontsentratsioone kasutades. Käesolevas näites 1 kirjeldatud meetodi kaudu saadud polümeer-hüdrogeeli suur eelis seisneb selles, et vähendatakse esmaseid ja tootmiskulusid ning välditakse toksiliste vahesaaduste moodustumist selle sünteesiprotsessi ajal.

25

Näide 2

Karboksümetüülselluloosi ning karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi segude ristsidumine sidrunhappega sorbitooli juuresolekul

Materialid ja meetodid

[0068] Kõik kasutatud materjalid saadi ettevõttelt Aldrich Italia ning neid kasutati muutmata kujul. Seadmed, mida kasutati iseloomustamiseks lisaks standardseks sünteesimiseks kasutatavatele standardsetele laboratoorsetele klaasanumatele, kappidele ja loenduritele, olid skaneeriv elektronmikroskoop (SEM) JEOL JSM-6500F, 10^{-5} g täpsusega Sartoriuse kaal, Isco segisti ja ARES-i reomeeter.

[0069] Polümeer-hüdrogeelide valmistamiseks ristseoti karboksümetüülselluloosi naatriumisoola (CMCNa) ja hüdroksümetüülselluloosi (HEC) vesilahus, kasutades ristsiduva aina sidrunhapet (CA) ja molekulaarse speisserina sorbitooli. Geeli koostis on antud reagentide nominaalse kogusena lähtelahuses. Nimetatud kompositsioonide määramiseks kasutatud parameetrid on alljärgnevad:

1. (i) prekursori massikontsentratsioon (%) = polümeeride kogumass lahuses (näiteks CMCNa + HEC) (g) \times 100/vee mass (g);
- 15 2. (ii) CMCNa ja HEC-i masside suhe = CMCNa (g) mass lahuses/HEC-i mass lahuses (g);
3. (iii) ristsiduva aine (CA) massikontsentratsioon (%) = CA mass lahuses (g) \times 100/prekursorite mass lahuses (g); ja
- 20 4. (iv) molekulaarse speisseri (näiteks sorbitool) massikontsentratsioon (%) = molekulaarse speisseri mass (g) \times 100/vee mass (g).

[0070] Laboratoorsed testid näitasid, et polümeeri kontsentratsioon alla 2% ja sidrunhappe kontsentratsioon alla 1% ei saavutanud geeli ristsidumist või andis väga viletsate mehaaniliste omadustega geeli sünteesimise. Seevastu sidrunhappe kontsentratsioonid, mis olid suuremad kui ligikaudu 5%, suurendasid märkimisväärselt ristsidumise määra ja polümeeri stabiliseerimist, kuid vähendasid ülemääraselt superabsorbeeriva geeli absorptsiooniomadusi.

[0071] Kuna CMCNa on oma olemuselt ioonne polümeer, siis on võimalik saavutada soovitud absorptsiooniomadusi karboksümetüülselluloosi naatriumisoola (CMCNa) massi suhte reguleerimise teel hüdroksümetüülselluloosi (HEC) suhtes. Täheledatai, et

CMCNa:HEC-i masside suhe vahemikus 0:1 kuni 5:1, eelistatult vahemikus 1:1 kuni 3:1, võimaldab sünteesida optimaalsete absorptsiooniomadustega polümeer-hüdrogeeli.

5 [0072] Allpool esitatud näited puudutavad erinevate leiutisekohaste polümeer-hüdrogeelide sünteesi, mis erinevad üksteisest sidrunhappe massiprotsendi (wt%) ja polümeerse prekursori koostise poolest.

10 [0073] Polümeer-hüdrogeel A valmistamine: katseklaasi, mis sisaldas destilleeritud vett, lisati sorbitooli kontsentratsioon 4% destilleeritud vee massist ning seda segati täieliku lahustumiseni, mis toimus mõne minuti jooksul. CMCNa ja HEC-i polümeerid lisati kogukontsentratsioon 2% destilleeritud vee massist, kusjuures CMCNa ja HEC-i masside suhe oli 3:1. Segamist jätkati kuni kogu polümeeri koguse lahustumise saavutamiseni ning lahuse selgeks muutumiseni. Selles etapis lisati lahusele, mille viskoossus oli märkimisväärselt suurenenud, sidrunhappe kontsentratsioon 1% lahusele
15 lisatud prekursori massist. Sellisel viisil saadud lahus valati anumasse ja kuivatati 48 tundi temperatuuril 48 °C. Selle protsessi käigus stabiliseeriti makromolekulid polümeersesse võrku, mis on polümeer-hüdrogeeli karkass. Ristsidumise protsessi lõpus pesti polümeer-hüdrogeeli 24 tundi toatemperatuuril veega. Selle etapi ajal polümeer-hüdrogeel paisus, kõrvaldades seeläbi võõrlisandid. Maksimaalse paisumise määra
20 saavutamiseks ja kõikide võõrlisandite eemaldamiseks teostati nimetatud 24-tunnise pesemisetapi käigus vähemalt kolm loputamist destilleeritud veega. Selle pesemisetapi lõpus kuivatati polümeer-hüdrogeel faasi inversiooni teel atsetoonis kui mittelahustis kuni valge klaasja sademe moodustumiseni. Seejärel asetati saadud sade ahju temperatuuri 45 °C juurde ligikaudu 3 tunniks, et eemaldada mis tahes atsetooni jäägid.

25

[0074] Polümeer-hüdrogeel B valmistamine: Polümeer-hüdrogeel B valmistati samal viisil nagu polümeer-hüdrogeel A, selle erinevusega, et polümeer valmistati üksnes CMCNa-st ning CMCNa kontsentratsioon on 2% destilleeritud vee massist.

30 [0075] Polümeer-hüdrogeel C valmistamine: Polümeer-hüdrogeel C valmistati samal viisil nagu polümeer-hüdrogeel B, selle erinevusega, et sidrunhappe kontsentratsioon on 2% CMCNa massist.

[0076] Polümeer-hüdrogeel D valmistamine: Polümeer-hüdrogeel D valmistati samal viisil nagu polümeer-hüdrogeel B, selle erinevusega, et sidrunhappe kontsentratsioon on 0,5% CMCNa massist.

5 Absorptsiooni mõõtmised

[0077] Vastavalt eespool kirjeldatule valmistatud polümeer-hüdrogeelide absorptsiooniomaduste testimiseks teostati nende suhtes absorptsiooni mõõtmised destilleeritud vees. Nimetatud absorptsiooni mõõtmised hõlmavad põhiliselt kuivatamisetapist saadud kuiva proovi paigutamist destilleeritud vette, nii et see paisub
10 kuni tasakaalutingimuse saavutamiseni.

[0078] Geeli absorptsiooniomadusi hinnatakse selle paisumissuhte (SR) alusel, mis on määratletud vastavalt eespool illustreerivalt kirjeldatud valemile. Katsevigade mõju miinimumini viimiseks teostati igat testi kolmel geelist võetud proovil ning seejärel
15 kasutati nimetatud kolme mõõtmise tulemuste keskmist väärtust efektiivse väärtusena.

[0079] Igast testgeelist võeti kolm kuiva proovi, millest igaühel olid erinevad massid ja suurused. Pärast masside registreerimist paisutati proove destilleeritud vee rohketes kogustes toatemperatuuril. Tasakaalu saavutamisel 24 tunni pärast kaaluti proove
20 veelkord, et määrata kindlaks paisumissuhe.

Tulemused

[0080] Allpool tabelis 2 on välja toodud osad paisumissuhte, reagentide erinevate kontsentratsioonide ja ristsidumise aegade osas saadud tulemused (6 tundi, 13 tundi, 18
25 tundi, 24 tundi).

Tabel 2

Proov	CMCNa	HEC	CA	sorbitool	ristsidumise aeg/paisumissuhe			
					6 tundi	13 tundi	18 tundi	24 tundi
-	75%	25%	-	-	6 tundi	13 tundi	18 tundi	24 tundi
g16	2%		1%	4%	nr	50	30	20
g17	4%		1%	4%	nr	25	10	5
nr = ristsidumata								

[0081] Siinkohal olgu välja toodud, et polümeeri kontsentratsiooni suurendamine avaldab negatiivset mõju lõpp-produkti paisumisomadustele ning et ristsidumise aeg avaldab märkimisväärset mõju absorptsiooniomadustele.

[0082] Sellega seoses viidi läbi täiendavad katsed, kus polümeeri kontsentratsiooni hoiti 2% juures ja muudeti sidrunhappe kontsentratsiooni. Tulemused on välja toodud tabelis 3.

Tabel 3

Proov	CMCNa	HEC	CA	sorbitool	ristsidumise aeg/paisumissuhe			
					6 tundi	13 tundi	18 tundi	24 tundi
-	75%	25%	-	-	6 tundi	13 tundi	18 tundi	24 tundi
g21	2%		2%	4%	40	25	20	10
g22	2%		1%	4%	nr	50	30	20
g23	2%		0,5%	4%	nr	nr	50	30
nr = ristsidumata								

15

[0083] Tabelist 3 ilmneb, et kõige parema paisumissuhtega proov on proov, mis kannab tähistust g22, mida iseloomustab sidrunhappe (CA) kontsentratsioon 1%.

[0084] Sellega seoses viidi läbi täiendavad katsed, kus HEC eemaldati lahusest täielikult. See peaks muutma polümeer-hüdrogeeli hüdrofiilsemaks, mille tulemusel peaks suurenema paisumissuhe. Tabelis 4 on välja toodud osad saadud tulemused.

5

Tabel 4

Proov	CMCNa	HEC	CA	sorbitool	ristsidumise aeg/paisumissuhe			
					6 tundi	13 tundi	18 tundi	24 tundi
	100%	0%	-	-				
g30	2%		2%	4%	nr	85	55	30
g31	2%		1%	4%	nr	100	75	40
g32	2%		0,5%	4%	nr	nr	70	50
nr = ristsidumata								

10 [0085] Kõrgeim paisumissuhe on seotud ristsidumise ajaga 13 tundi ja sidrunhappe kontsentratsiooniga 1%. Siinkohal tasub märkida, et kõrgemad sidrunhappe kontsentratsioonid koos lühemate ristsidumise aegadega annavad tulemuseks võrdselt rahuldavad paisumissuhted, kuigi reaktsioon on väga kiire ja seda on raskem kontrolli all hoida.

15

[0086] Lõpuks hinnati võimalust suurendada paisumissuhet materjalile poorsuse andmise teel, mis võib absorptsiooniomadusi parandada. Sellel eesmärgil paisutati proovi g31, mille suhtes teostati ristsidumist 12 tundi, destilleeritud vees 24 tundi ja seejärel kuivatati faasi inversiooni teel. Selle tehnikaga saadi paisumissuhe 200.

20

Näide 3

Polümeer-hüdrogeeli paisumine simuleeritud maohappes (SGF) ja SGF-i ja vee segudes

[0087] Selles näites kirjeldatakse superabsorbeeriva polümeer-hüdrogeeli, mida näites 2 tähistati nimetusega polümeer-hüdrogeel B, hindamist *in vitro* paisumise ja kokkutõmbumise katsetes erinevates keskkondades temperatuuril 37 °C.

5 **Paisumise kineetika (100% SGF-is) temperatuuril 37 °C**

[0088] 100 mg kuivatatud polümeer-hüdrogeeli kasteti simuleeritud maohappesse („SGF”) või SGF-i ja vee segusse ning sellel lasti seal paisuda kuni tasakaalutingimuse saavutamiseni. SGF valmistati vastavalt USP testlahuste protseduuridele. Paisumissuhe määrati igas vedelikus kindlaks erinevatel ajahetkedel. Tulemused on välja toodud tabelites 5 ja 6.

15 Tabel 5. Kuiva polümeer-hüdrogeel B paisumine 100% SGF-is temperatuuril 37 °C. Massid registreeriti 15, 30, 60 ja 90 minuti pärast.

Paisumisaeg (minutites)	Paisumissuhe (g/g)
15	15,4
30	15,6
60	16,2
90	15,1

20 Tabel 6. Kuiva polümeer-hüdrogeel B paisumine SCTF-i ja vee segus (1:8) temperatuuril 37 °C. Massid registreeriti 15, 30, 60 ja 90 minuti pärast.

Paisumisaeg (minutites)	Paisumissuhe (g/g)
15	78,8
30	84,6
60	88,6
90	79,3

Kokkutõmbumise kineetika (SGF-i lisamisega) temperatuuril 37 °C

- 5 [0089] Selleks, et stimuleerida seedimise mõju hüdraaditud polümeer-hüdrogeelile, lisati eespool saadud paisunud polümeer-hüdrogeelile (tabel 6, SGF-i ja vee segu) 60 minuti pärast 100% SGF-i, et põhjustada geeli osakeste kokkutõmbumist. Paisumissuhet jälgiti lisatud SGF-i kumulatiivse mahu funktsioonina. Tulemused on välja toodud tabelis 7.

10

Tabel 7

Lisatud SGF (ml)	Paisumissuhe (g/g)
0	88,6
8	23,1
30	22,6
50	23,1
75	17,1

Paisumise (1:8 SGF-i ja vee segus), kokkutõmbumise (SGF-is) ja uuesti paisumise kineetika (simuleeritud soolevedelikus)

[0090] Katsetes jälgiti paisumissuhet läbi 1:8 SGF-i ja vee segus paisumise, SGF-is kokkutõmbumise ja simuleeritud soolevedelikus (SIF) uuesti paisumise (seejärel lagunemise) täistsükli, mis toimus temperatuuril 37 °C. Läbiviidud katsed ja nende uuesti paisumise ja lagunemise kineetikat puudutavad tulemused on esitatud tabelis 8. Võimalusel on esitatud ka pH väärtused.

Tabel 8. SGF-i ja vee segus paisumise, SGF-is kokkutõmbumise ja SIF-is uuesti paisumise kineetika

Väljavõtte nr	60-minutiline paisumine SGF-i ja vee segus	Kokkutõmbumine 70 ml SGF-is	Uuesti paisumine/lagunemine SIF-is			
	Paisumissuhe	Paisumissuhe	30 min	45 min	90 min	120 min
1	95,5 pH 4,82	20,7 pH 1,76		71,2	87,3	
2	95,3	19,5 pH 1,75	72,6			80,5

Järeldused

[0091] Polümeer-hüdrogeel paisub simuleeritud maomahlas (pH 1,5) ligikaudu 15 korda ja simuleeritud maomahla ja vee segus (pH 3) ligikaudu 85 korda. See näitab, et polümeer-hüdrogeelil on pH ja paisumise vaheline seos, kus pH väärtus alla 3 (CMC pKa on ~3,1), siis on polümeer-hüdrogeeli paisumine piiratud Donnani efekti puudumise tõttu. See polümeer võib paisuda ka suurema pH väärtusega simuleeritud soolevedelikus.

Näide 4

Polümeer-hüdrogeeli mõju roti toitumisharjumustele

[0092] Reas katsetes hinnati polümeer-hüdrogeel B mõju laboriloomadele. Nende uuringute üheks eesmärgiks oli määrata kindlaks polümeer-hüdrogeel B mõju rottide
5 toidu tarbimisele. Uuring viidi läbi isastel Sprague-Dawley rottidel, kellele manustati akuutselt eelnevalt paisunud polümeer-hüdrogeel B-d suukaudse sondi kaudu.

[0093] Kokku 22 isast Sprague-Dawley rotti määrati juhuslikult kahte kattuva kaaluga rühma enne polümeer-hüdrogeeli või vehiikuli manustamist (polümeer-hüdrogeel B oli
10 eelnevalt vees paisutatud, 100 mg 10 ml vees). 40 tunni jooksul pärast annustamist jälgiti iga 5 minuti järel elektrooniliselt toidu ja vee tarbimist (digitaalne tasakaal) ja liikumisaktiivsust (järgnevad kiirte murdumised). Toidu ja vee tarbimise andmete kogumiseks kasutati MaNi FeedWin arvutiseeritud elektroonilist toitmissüsteemi, milles kasutatakse digitaalset kaalumiselemente. Jälgiti kahte tüüpi baastaseme toidu tarbimist
15 (digitaalne tasakaal) ja lakkumise loendeid. Kõik andmed sisestati Exceli arvutustabelisse ja seejärel teostati asjakohased statistilised analüüsid. Tulemused on esitatud keskmise tulemusena \pm SEM, välja arvatud juhul, kui on märgitud teisiti. Andmete statistiliseks hindamiseks kasutati ühesuunalist või kahesuunalist lahkvõrdluse analüüsi (ANOVA).

20

Tulemused ja järeldused

[0094] Joonisel fig 2 on kujutatud diagrammi kumulatiivse toidu tarbimise kohta ajalise funktsioonina, mis esindab tüüpilist uuringu tulemust. Rühmade vahel ei olnud baastasemel mingeid erinevusi. 8 ml polümeer-hüdrogeel B manustamine sondi kaudu
25 kutsus rottidel esile küllastumuse, mis põhjustas märkimisväärset vähenemist toidu tarbimise osas. Vastavalt kollase joonega näidatule kutsus see polümeer-hüdrogeel esile märkimisväärse vähenemise toidu tarbimise osas, mis kestis rohkem kui 2 tundi. Need andmed viitavad asjaolule, et polümeer-hüdrogeel B võib põhjustada loomadel küllastumust ja põhjustab toidu tarbimise vähenemist.

Kasutatud kirjandus**[0095]**

1. [1] Anbergen U, Opperman W, *Polymer*, 31, 1854 (1990)
2. [2] Esposito F *et al.*, *J Appl Polym Sci*, 60, 2403 (1996)
- 5 3. [3] Denn WL, Ferguson GN, US 3 589 364, 1971
4. [4] Sachetto JP *et al.*, ES 484964, 1978
5. [5] Choi YS *et al.*, *Biomaterials*, 20, 409 (1999)
6. [6] Rahvusvaheline patenditaotlus WO 2006/070337
7. [7] Glusker JP. *Acc. Chem. Res.* 1980;13:345–352
- 10 8. [8] Wang CC *et al.*, *Applied Catalysis A: General* 2005;293:171–179
9. [9] Coma V *et al.*, *Carbohydrate Polymers* 2003;51:265–271
10. [10] Xie XS *et al.*, *Food Research International* 2006;39:332–341
11. [11] Yang CQ *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.* 1998;70:2711–2718
12. [12] Flory P.J., *Principles of Polymer Chemistry*, Ithaca, NY: Cornell University
- 15 Press, 1953
13. [13] Sannino A. *et al.*, *Polymer* 2005; 46:4676
14. [14] Silverstein R.M. *et al.*, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, 1991, lk 120–130.
15. [15] Peppas NA, *Polymer hydrogels in Medicine and Pharmacy*; CRC Press,
- 20 Boca Raton, Florida, 1987, lk 29
16. [16] Chen CC ja Wang CC, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2006, 40: 31.
17. [17] Xie XS ja Liu Q, *Starch* 2004, 56:364
18. [18] Khutoryanskaya OV *et al.*, *Macromol. Chem. Phys.* 2005, 206:1497

25 **[0096]** Avaldatakse alljärgnevad teostused:

1. 1. Meetod polümeer-hüdrogeeli valmistamiseks, mis hõlmab alljärgnevaid etappe:
 1. (a) vesilahuse saamine, mis sisaldab hüdrofilset polümeeri ja polükarboksüülhapet või selle anhüdrüidi, kus nimetatud

polükarboksüülhape on C₄-C₁₂-dikarboksüülhape, trikarboksüülhape või tetrakarboksüülhape; ja

2. (b) etapi (a) lahuse hoidmine tingimustes, mis on sobivad hüdrofiilse polümeeri ristsidumiseks polükarboksüülhappega, moodustades seeläbi polümeer-hüdrogeeli.
- 5
2. 2. Punkti 1 kohane meetod, kus nimetatud polümeer-hüdrogeeli paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 10.
3. 3. Punkti 2 kohane meetod, kus nimetatud polümeer-hüdrogeeli paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 50.
- 10
4. 4. Punkti 3 kohane meetod, kus nimetatud polümeer-hüdrogeeli paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 100.
5. 5. Punkti 1 kohane meetod, kus nimetatud hüdrofiilne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad polüallüülalkohol, polüvinüülalkohol ja polüsahhariidid.
6. 6. Punkti 5 kohane meetod, kus nimetatud hüdrofiilne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad asendatud tselluloosid, asendatud dekstraanid, asendatud tärglised, glükoosaminoglükaanid ja polüuroonhapped.
- 15
7. 7. Punkti 6 kohane meetod, kus nimetatud hüdrofiilne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad C₁-C₆-alküütselluloosid, hüdroksü-C₁-C₆-alküütselluloosid ja hüdroksü-C₁-C₆-alküül-C₁-C₆-alküütselluloosid.
- 20
8. 8. Punkti 6 kohane meetod, kus nimetatud hüdrofiilne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad metüütselluloos, etüütselluloos, *n*-propüütselluloos, hüdroksüetüütselluloos, hüdroksü-*n*-propüütselluloos, hüdroksü-*n*-butüütselluloos, hüdroksüpropüülmetüütselluloos, etüülhüdroksüetüütselluloos, karboksümetüütselluloos, karboksümetüültärglis, dekstraansulfaat, dekstraanfosfaat, dietüülaminodekstraan, hepariin, hüaluronan, kondroitiin, kondroitiinsulfaat, heparaansulfaat, polüglükuroonhape, polümannuroonhape, polügalakturoonhape ja polüarabiinhape.
- 25
9. 9. Punkti 1 kohane meetod, kus nimetatud vesilahus sisaldab vähemalt kahte hüdrofiilset polümeeri.
- 30
10. 10. Punkti 9 kohane meetod, kus nimetatud vesilahus sisaldab ionset polümeeri ja mitteioonset polümeeri.
11. 11. Punkti 10 kohane meetod, kus nimetatud ioonne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad alginaat, dekstraansulfaat, karboksümetüütselluloos,

hüaluroonhape, polüglükuroonhape, polümannuroonhape, polügalakturoonhape, polüarabiinhape; kondroitiinsulfaat, dekstraanfosfaat, kitosaan ja dimetüülaminodekstraan.

- 5 12. 12. Punkti 10 kohane meetod, kus nimetatud mitteioonne polümeer on valitud rühmast, kuhu kuuluvad polüallüülalkohol, polüvinüülalkohol, metüütselluloos, etüütselluloos, *n*-propüütselluloos, hüdroksüetüütselluloos, hüdroksü-*n*-propüütselluloos, hüdroksü-*n*-butüütselluloos, hüdroksüpropüülmetüütselluloos ja etüülhüdroksüetüütselluloos.
- 10 13. 13. Punkti 10 kohane meetod, kus nimetatud ioonne polümeer on karboksümetüütselluloos ja nimetatud mitteioonne polümeer on hüdroksüetüütselluloos.
14. 14. Punkti 13 kohane meetod, kus nimetatud polükarboksüülhape on sidrunhape.
- 15 15. 15. Punkti 14 kohane meetod, kus nimetatud polükarboksüülhape on valitud rühmast, kuhu kuuluvad maloonhape, õunhape, maleiinhape, suktsiinhape, glutaarhape, adipiinhape, pimeliinhape, suberiinhape, aselaiinhape, sebatsiinhape, ftaalhape, *o*-ftaalhape, isoftaalhape, *m*-ftaalhape, tereftaalhape, sidrunhape, isosidrunhape, akoniithape, propaan-1,2,3-trikarboksüülhape, püromelliithape, 2,3,3',4'-bifenüültetrakarboksüülhape, 3,3',4,4'-tetrakarboksüdifenüüleeter, 2,3',3,4'-tetrakarboksüdifenüüleeter, 3,3',4,4'-bensofenoontetrakarboksüülhape, 2,3,6,7-tetrakarboksünaftaleen, 1,4,5,7-tetrakarboksünaftaleen, 1,4,5,6-tetrakarboksünaftaleen, 3,3',4,4'-tetrakarboksüdifenüülmetaan, 2,2-*bis*(3,4-dikarboksüfenüül)propan, butaantetrakarboksüülhape ja tsüklopentaantetrakarboksüülhape.
- 20 16. 16. Punkti 1 kohane meetod, kus nimetatud polükarboksüülhape on sidrunhape.
- 25 17. 17. Punkti 1 kohane meetod, kus nimetatud vesilahus sisaldab lisaks molekulaarset speisserit.
18. 18. Punkti 17 kohane meetod, kus nimetatud molekulaarne speisser on valitud rühmast, kuhu kuuluvad monosahhariidid, disahhariidid ja suhkuralkoholid.
- 30 19. 19. Punkti 18 kohane meetod, kus nimetatud molekulaarne speisser on valitud rühmast, kuhu kuuluvad sahharoos, sorbitool, taimne glütserool, mannitool, trehaloos, laktoos, maltoos, erütritool, ksülitool, laktitool, maltitool, arabitool, glütserool, isomaltoos ja tsellobioos.

20. 20. Punkti 1 kohane meetod, kus etapis (b) hoitakse lahust kõrgema temperatuuri juures.
21. 21. Punkti 20 kohane meetod, kus nimetatud lahust hoitakse temperatuuri ligikaudu 60 °C kuni ligikaudu 120 °C juures.
- 5 22. 22. Punkti 20 kohane meetod, kus etapis (b) aurustatakse vesi osaliselt või täielikult.
23. 23. Punkti 1 kohane meetod, mis hõlmab lisaks järgnevat etappi:
1. (c) polümeer-hüdrogeeli pesemine vee, polaarse orgaanilise lahusti või nende kombinatsiooniga, mille tulemusel saadakse pestud polümeer-hüdrogeel.
- 10
24. 24. Punkti 23 kohane meetod, mis hõlmab lisaks järgnevat etappi:
1. (d) pestud polümeer-hüdrogeeli kuivatamine.
25. 25. Punkti 24 kohane meetod, kus etapp (d) hõlmab pestud polümeer-hüdrogeeli kastmist tselluloosi mittelahustisse.
- 15 26. 26. Punkti 27 kohane meetod, kus etapp (d) hõlmab lisaks pestud polümeer-hüdrogeeli kuivatamist ahjus.
27. 27. Meetod polümeer-hüdrogeeli valmistamiseks, mis hõlmab alljärgnevaid etappe:
1. (a) prekursor-polümeeride vesilahuse saamine, kus nimetatud prekursor-polümeerid koosnevad karboksümetüülselluloosist ja hüdroksümetüülselluloosist, sidrunhapest ja molekulaarsest speisserist; ja
 2. (b) nimetatud vesilahuse kuumutamine, mille käigus aurustatakse vesi ning karboksümetüülselluloos ja hüdroksümetüülselluloos ristseotakse sidrunhappega, mille tulemusel moodustatakse polümeer-hüdrogeeli materjal.
- 20
- 25
28. 28. Punkti 27 kohane meetod, kus nimetatud molekulaarne speisser on sorbitool.
29. 29. Punkti 28 kohane meetod, kus karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi masside suhe on ligikaudu 2; karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi kombineeritud massi suhe vee massi on etapi (a) lahuses vähemalt ligikaudu 2%, sorbitooli ja vee masside suhe on etapi (a) lahuses ligikaudu 4% ja sidrunhappe ning prekursor-polümeeride masside suhe on ligikaudu 1% kuni ligikaudu 5%.
- 30

30. 30. Meetod polümeer-hüdrogeeli valmistamiseks, mis hõlmab alljärgnevat etappe:
1. (a) karboksümetüülselluloosi, sidrunhappe ja molekulaarse speisseri vesilahuse saamine; ja
 2. (b) nimetatud vesilahuse kuumutamine, mille käigus aurustatakse vesi ning ristseotakse karboksümetüülselluloosi, et moodustada polümeer-hüdrogeeli materjal.
31. 31. Punkti 30 kohane meetod, kus nimetatud molekulaarne speisser on sorbitool.
32. 32. Punkti 31 kohane meetod, kus sorbitooli ja vee masside suhe on etapi (a) lahuses ligikaudu 4% ning sidrunhappe ja karboksümetüülselluloosi masside suhe on ligikaudu 1% kuni ligikaudu 5%.
33. 33. Punkti 1 kohase meetodiga valmistatud polümeer-hüdrogeel.
34. 34. Punkti 27 kohase meetodiga valmistatud polümeer-hüdrogeel.
35. 35. Punkti 33 või 34 kohane polümeer-hüdrogeel, kus nimetatud polümeer-hüdrogeeli paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 10.
36. 36. Polümeer-hüdrogeel, mis sisaldab ionset polümeeri ja polükarboksüülhapet, mis on valitud C₄-C₁₂-dikarboksüülhapete, trikarboksüülhapete ja tetrakarboksüülhapete hulgast, kus nimetatud polükarboksüülhappe ristseob ionset polümeeri.
37. 37. Punkti 36 kohane polümeer-hüdrogeel, kus nimetatud ionne polümeer on karboksümetüülselluloos ja nimetatud polükarboksüülhappe on sidrunhappe.
38. 38. Punkti 37 kohane polümeer-hüdrogeel, kus sidrunhappe massi suhe karboksümetüülselluloosi massi on ligikaudu 1% kuni ligikaudu 5%.
39. 39. Punkti 37 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt 10.
40. 40. Punkti 39 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt 50.
41. 41. Punkti 40 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt 100.
42. 42. Polümeer-hüdrogeel, mis sisaldab:
1. (a) ionset polümeeri;
 2. (b) mitteioonset polümeeri; ja
 3. (c) polükarboksüülhapet, mis on valitud C₄-C₁₂-dikarboksüülhapete, trikarboksüülhapete ja tetrakarboksüülhapete hulgast, kus nimetatud polükarboksüülhappe ristseob nimetatud ionset polümeeri ja nimetatud mitteioonset polümeeri.

43. 43. Punkti 42 kohane polümeer-hüdrogeel, kus nimetatud ioonne polümeer on karboksümetüülselluloos, nimetatud mitteioonne polümeer on hüdroksümetüülselluloos ja nimetatud polükarboksüülhape on sidrunhape.
- 5 44. 44. Punkti 43 kohane polümeer-hüdrogeel, kus karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi masside suhe on ligikaudu 1:5 kuni 5:1 ning sidrunhappe sisaldus on ligikaudu 1% kuni 5% karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi kombineeritud massist.
45. 45. Punkti 44 kohane polümeer-hüdrogeel, kus karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi masside suhe on ligikaudu 2 kuni ligikaudu 5.
- 10 46. 46. Punkti 45 kohane polümeer-hüdrogeel, kus karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi masside suhe on ligikaudu 3.
47. 47. Punkti 42 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 10.
48. 48. Punkti 47 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt
15 ligikaudu 50.
49. 49. Punkti 48 kohane polümeer-hüdrogeel, mille paisumissuhe on vähemalt ligikaudu 100.
50. 50. Tooteartikkel, mis sisaldab mis tahes punkti 33, 36 või 42 kohast polümeer-hüdrogeeli.
- 20 51. 51. Punkti 50 kohane tooteartikkel, kus nimetatud tooteartikkel on valitud rühmast, kuhu kuuluvad organismist vee või vesilahuste eemaldamiseks kasutatavad vahendid ja ravimid; vee, toitainete ja fütokemikaalide kontrollitud vabanemiseks kasutatavad vahendid põllumajanduses; absorbeerivad tooted isiklikuks hügieeniks ja majapidamise korrashoiuks; mänguasjad ja vahendid, mis on kohandatud muutma oma kuju, kui need viiakse kokku vee või
25 vesilahustega; biomeditsiini vahendid; ja polümeersed kiled, mis on suutelised vabastama aeglaselt vedelikke oftalmoloogias.

Patendinõudlus

1. Polümeer-hüdrogeel, mis on toodetud meetodi abil, mis hõlmab järgnevaid etappe:
- a) vesilahuse, mis sisaldab sidrunhapet ja karboksümetüülselluloosi, valmistamine; ja
 - b) lahuse kuumutamine, et eemaldada vesi ja ristsiduda karboksümetüülselluloos sidrunhappega, moodustades nõnda polümeer-hüdrogeeli;
- 5 nimetatud polümeer-hüdrogeeli pundumismäär destilleeritud vees on vähemalt 50.
2. Nõudluspunkti 1 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures vesilahus sisaldab veel mitteioonset polümeeri.
- 10
3. Nõudluspunkti 2 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures mitteioonse polümeer on hüdroksümetüülselluloos.
4. Nõudluspunkti 3 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures karboksümetüülselluloosi ja
- 15 hüdroksümetüülselluloosi massi suhtarv vesilahuses on suurem kui 1:1.
5. Nõudluspunkti 4 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures karboksümetüülselluloosi ja hüdroksümetüülselluloosi massi suhtarv vesilahuses on alates 2:1 kuni 5:1.
- 20
6. Nõudluspunkti 1 kohane polümeer-hüdrogeel, mis sisaldab sidrunhappega risteotud karboksümetüülselluloosi, kusjuures polümeer-hüdrogeel on soovi korral hüdreeritud.
7. Mistahes eelneva nõudluspunkti kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures pundumismäär destilleeritud vees on vähemalt 70, 80, 90 või 100.
- 25
8. Mistahes nõudluspunkti 1–6 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures pundumismäär destilleeritud vees on 50–350.
9. Nõudluspunkti 8 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures pundumismäär destilleeritud
- 30 vees on 50–250.

10. Nõudluspunkti 9 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures pundumismäär destilleeritud vees on 50–100.
11. Mistahes nõudluspunkti 1–10 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures sidrunhappe ja
5 karboksümetüülselluloosi massi suhtarv vesilahuses on 1–5%.
12. Mistahes nõudluspunkti 1–11 kohane polümeer-hüdrogeel, kusjuures ristsidumine toimub temperatuuril üle 25 °C.
- 10 13. Mistahes nõudluspunkti 1–12 kohase polümeer-hüdrogeeli kasutamine ravimi tootmiseks, millega ravida seda ravi vajaval isikul rasvumust.
14. Mistahes nõudluspunktide 1–12 kohane polümeer-hüdrogeel kasutamiseks rasvumuse ravimeetodis seda ravi vaja isiku puhul.

1/2

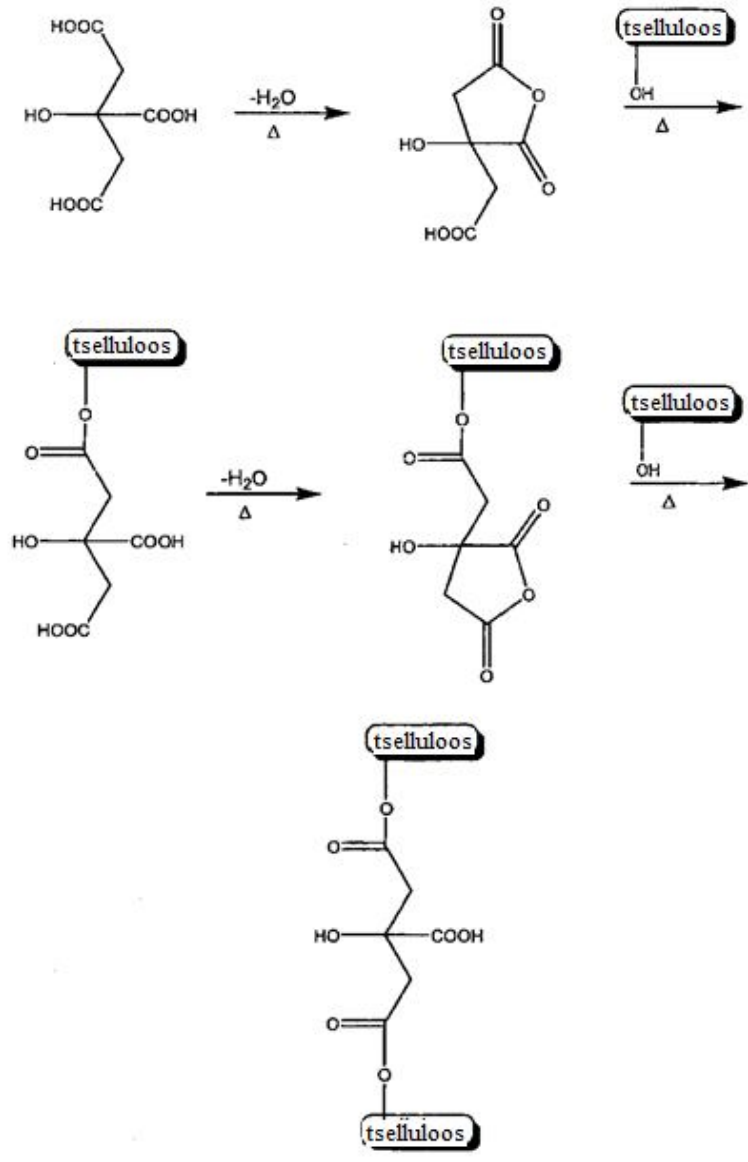


FIG 1

2/2

Superabsorbeeriva polümeer-hüdrogeeli (SAP) mõju toidu tarbimisele rottidel

Kumulatiivne toidu tarbimine (grammides)

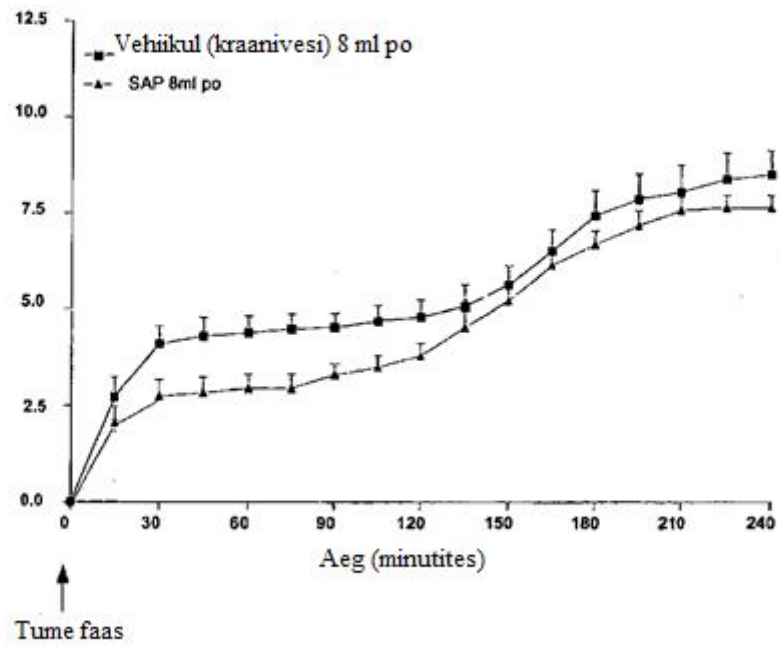


FIG 2