ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35730 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/50; A61K 9/16

(43) Date de publication :
01.12.2014

---

(21) N° Dépôt :
37114

(22) Date de Dépôt :
06.06.2014

(30) Données de Priorité :
10.11.2011 EP 11188597.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2012/072161 08.11.2012

(71) Demandeur(s) :
OMYA INTERNATIONAL AG, Baslerstrasse 42CH-4665 Oftringen (CH)

(72) Inventeur(s) :
GANE, Patrick A.C. ; SCHWARZENTRUBER, Patrick ; DI MAIUTA, Nicola ; SCHOELKOPF, Joachim ; RIDGWAY, Catherine Jean

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

---

(54) Titre : **NOUVEAUX SUPPORTS D'AGENT ACTIF À LIBÉRATION CONTRÔLÉE, À ENROBAGE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES SUPPORTS POUR LA LIBÉRATION CONTRÔLÉE D'AGENTS ACTIFS, COMPRENANT UN NOYAU, COMPRENANT DU CARBONATE DE CALCIUM NATUREL OU SYNTHÉTIQUE AYANT RÉAGI EN SURFACE, ET AU MOINS UN AGENT ACTIF, LEDIT OU LESDITS AGENT(S) ACTIF(S) ÉTANT ASSOCIÉ(S) AUDIT CARBONATE DE CALCIUM AYANT RÉAGI EN SURFACE, NATUREL OU SYNTHÉTIQUE, ET LEDIT CARBONATE DE CALCIUM NATUREL OU SYNTHÉTIQUE, AYANT RÉAGI EN SURFACE, ÉTANT UN PRODUIT DE RÉACTION DE CARBONATE DE CALCIUM NATUREL OU SYNTHÉTIQUE AVEC DU DIOXYDE DE CARBONE ET UN OU PLUSIEURS ACIDE(S), LE DIOXYDE DE CARBONE ÉTANT FORMÉ

مواد حاملة مغلفة جديدة لعامل فعال ذي إطلاق مقنن

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمواد حاملة للإطلاق المقنن لعوامل فعّالة، تتضمن لب، يتضمن كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة ذات سطح متفاعل، وعامل فعّال واحد على الأقل، حيث يتم ربط العامل الفعّال على الأقل المذكور مع كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة، وحيث تكون كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة عبارة عن منتج تفاعل من كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة باستخدام ثاني أكسيد الكربون وواحد أو أكثر من الأحماض، حيث يتم تشكيل ثاني أكسيد الكربون في الموقع بواسطة معالجة الحمض و/ أو يتم الإمداد به من مصدر خارجي، وغلاف يحيط باللب. علاوة على ذلك يتعلق الاختراع بتحضير المواد الحاملة المحمّلة، بالإضافة إلى استخدامها في تطبيقات مختلفة.

35730
01 DEC 2014

مواد حاملة مغلفة جديدة لعامل فعال ذي إطلاق مقنن

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بمواد حاملة مغلفة جديدة لعامل فعال ذي إطلاق مقنن، طريقة لإنتاجها، واستخدامها.

الخلفية التقنية:

تعرف الصيغ ذات الإطلاق المقنن بصفة عامة في المجال، وبخاصة فيما يتعلق بالصيغ الصيدلية. يتم صياغة تلك المستحضرات على سبيل المثال للذوبان ببطء وإطلاق عقار على مدار الوقت وذلك لإطالة فعالية المادة الفعالة. يتم عادة صياغة الأقراص ذات المفعول المستمر لذلك يتم نمطيًا دمج المكون الفعال في قالب من المادة غير القابلة للإذابة، مثل، أحماض بولي أكريليك، لذا يجب أن تجد المادة المذيبة طريقها خارج الفتحات في القالب.

على نحو بديل، من المعروف استخدام غلاف يوفر مفعول مقنن يوضع على الصيغ ذات المفعول الفوري. يتم نمطيًا اختيار تلك الأغلفة من المواد البوليمرية. يتضح المثال النمطي لها في الصيغ التي يتم إعطاؤها عن طريق الفم ويتم تغليفها بمادة مقاومة للحمض، ولكن بغلاف قلوي قابل للإذابة، وذلك لضمان تحقيق المرور خلال المعدة دون فقد العامل الفعَّال، والإطلاق التالي للعامل في وسط الأمعاء القلوي، أو لمنع فقد العامل الصيدلي أثناء المعالجة، وكذلك تأخير إطلاق المادة الفعَّالة إلى ما بعد التفكك لصورة الجرعة المتفككة بسرعة، مثلًا، في الفم، على النحو الموصوف في البراءة رقم US 2009/0280172 A1.

في هذا الصدد، عادة يشتمل الغلاف المباشر من العوامل الفعالة على مساوئ كبيرة. بناءًا على ذلك يمكن الوقوف من خلال البراءة رقم GB 1,409,468 أنه عندما يتم تغليف الجسيمات الدقيقة، تلتصق الجسيمات المنفردة ببعضها البعض وتشكل تكتلات أكبر أثناء التغليف والذي

لا يمكن تجنبه حتى من خلال تغليف الجسيمات في طبقة مميعة أو من خلال استخدام محاليل تغليف مذابة، في حين أن تقنيات التغليف المعروفة تفرض متطلبات صارمة على ثبات المادة المطلوب تغليفها نظرًا لأن هناك خطر يتمثل في تفاعلات أثناء العملية في حالة عدم التوافق بين المذيب والمادة، أو خطر عمليات فقد المادة أثناء عدم إذابتها في المذيب. وفقًا للبراءة رقم GB 1,409,468، فإن هذه المشكلة يتم حلها من خلال اختيار المذيب الذي يتم فيه إذابة مادة التغليف.

تفيد الصيغ ذات الإطلاق المقنن في التطبيقات الصيدلية، ولكنها تمثل أهمية في مجالات أخرى، مثل صناعة الورق، الأغلفة المستخدمة في الدهانات، الزراعة، المجال البيولوجي، المواد التجميلية، أو أي تطبيقات تقنية أخرى، حيث يكون من الهام إطلاق العامل الفعال عند وسط مستهدف محدد ولا يتم إطلاقه ما لم يتم الوصول إلى هذا الوسط، أو يكون من المفضل مفعول طويل بمرور وقت محدد.

على سبيل المثال، يتم استخدام الصيغ ذات الإطلاق المقنن لتجنب تفاعل خلائط العوامل الفعالة مع بعضها البعض قبل استخدامها، حيث تفشل الأغلفة التقليدية عادة في حماية العامل الفعال المناظر على النحو الموضح من خلال البراءة رقم US 4,657,784 حيث تصف كفاءة التغليف للجسيمات البيضاء من خلال وضع العديد من طبقات التغليف ذات نقاط صهر مختلفة والمعالجة بالحرارة للجسيمات المغلفة.

بناء على ذلك، يمكن أن يعني الإطلاق المقنن الإطلاق الفوري في ظل ظروف محددة، مثلًا، بالاعتماد على درجة حرارة، الرقم الهيدروجيني أو الوسط عند الوسط المستهدف.

في أي تطبيقات، ينبغي أن تحقق الصيغة المفيدة ذات الإطلاق المقنن المتطلبات التالية:

(i) احتجاز الكمية الكافية للعامل الفعال قبل الإطلاق عند الوسط المستهدف

(ii) إطلاق كمية كافية من العامل الفعال عند وسط مستهدف، و

(iii) الحماية الكافية بواسطة المادة الحاملة قبل توصيلها وإطلاقها عند الوسط المستهدف لذا تبقى فعالة بصورة كافية.

يمثل تحقيق المتطلبات أعلاه مشكلة ملحة، حيث يجب أن يتم اختيار الصيغة ذات الإطلاق المقنن طبقًا لطبيعة العامل الفعال المطلوب نقله والوسط، والذي فيه يجب إطلاق العامل الفعال إلى أن يتم الوصول إلى الوسط المستهدف.

بناء على ذلك، هناك حاجة مستمرة إلى مواد حاملة جديدة ومحسنة.

على سبيل المثال، فإنه لا ينبغي للمواد الحاملة من أجل الإطلاق المقنن للعوامل الحساسة للحرارة عند درجات حرارة محددة أن تحمي فقط العامل الفعال من درجات الحرارة الضارة إلى أن يتم الوصول إلى الوسط المستهدف، أو قبل إكمال الإطلاق، ولكنه ينبغي عليها أيضًا أن تطلق العامل الفعال عند درجات حرارة منخفضة بما لا تؤدي إلى التحلل.

بناء على ذلك، لا ينبغي بصفة عامة للصيغ المحسنة ذات الإطلاق المقنن أن توفر العامل الفعال فحسب، ولكن ينبغي أيضًا أن تنقله إلى الوسط المستهدف حتى في ظل الظروف التي تكون ضارة للعامل الفعال أو مادة التغليف التقليدية، وينبغي بسهولة إتاحتها ومعالجتها.

على سبيل المثال، توضح البراءتان رقم WO 2010/121619 A1 و WO 2010/121620 A1 علكة للمضغ تشتمل على مادة دقائقية من أجل الإطلاق المقنن للمكونات الفعالة، وتشتمل المادة الدقائقية على توليفة من واحد أو أكثر من المكونات الفعالة، ومادة الملء الفلزية غير العضوية، حيث يتم بصورة عكسية امتصاص المكون الفعال في و/أو امتزازها على مادة الملء الفلزية غير العضوية، وحيث تكون مساحة السطح المحددة BET لمادة الملء غير العضوية أعلى من 15 م^2/جم. غير أنه لم يتم ذكر الطريقة أو المكونات الإضافية لتحسين وقاية المكونات الفعالة أو تحسينها أو تقنين سمات الإطلاق للمادة الحاملة. على العكس، يتم تفعيل إطلاق المكونات الفعالة بصفة رئيسية من خلال المضغ، مثلًا بصورة ميكانيكية، وليس نتيجة لتركيبة محددة.

تعرف على سبيل المثال المواد الحاملة ذات خواص الإطلاق المقنن الممتازة من EP 2 168 572، وتقوم على أساس كربونات الكالسيوم متفاعلة السطح. ولقد اتضح أن استخدام كربونات الكالسيوم ذي السطح المتفاعل كمادة حاملة للعوامل الفعالة يكون مفيدا، مثلًا، من أجل التطبيقات حيث يكون "التأثير ذي الإطلاق البطيء" المستمر للحمل العالي مطلوبًا. في هذا الصدد، يتم استخدام البنية المسامية لكربونات الكالسيوم المتفاعل السطح من أجل الامتصاص المتميز للموائع القطبية وكذلك غير القطبية.

بناء على ذلك، تؤدي البنية المسامية لكربونات الكالسيوم متفاعلة السطح إلى تأثير ممتد عالي الحمل في مقابل كربونات الكالسيوم المطحونة "القياسية" (GCC)، والتي حتى في صورة كريات تشكل فقط إطلاق ذي حمل منخفض. ويعود ذلك إلى أن حجم المسام بين الجسيمات لكربونات الكالسيوم متفاعلة السطح يكون أكبر من حجم مسام داخل الجسيمات في GCC فقط.

لقد اتضح أن جسيمات كربونات الكالسيوم متفاعلة السطح وفقًا للبراءة رقم EP 2 168 572 لا توفر فقط خواصا ممتازة مقننة، ولكن أيضًا لها تأثير عزل حراري، والذي يمكن تحسينه بواسطة تغليف المواد الحاملة التي أساسها كربونات الكالسيوم المتفاعل السطح.

علاوة على ذلك فقد تبين أن تغليف المواد الحاملة لكربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المذكورة عن طريق غلاف يغطي سطح المادة الحاملة المذكورة يحسّن بشكل كبير خصائص حماية المادة الحاملة بالنسبة للعامل الفعّال الذي سيتم إطلاقه، ويسمح بالتحكم الأكثر دقة لإطلاق العامل الفعّال بناءً على الظروف البيئة.

الكشف عن الاختراع:

بالتالي، وفقاً للاختراع الحالي، يتم حل المشكلة السابقة بواسطة مادة حاملة للإطلاق المقنن لعوامل فعّالة، تتضمن:

- لب، يتضمن
- كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة ذات سطح متفاعل ، و
- عامل فعّال واحد على الأقل،

حيث يتم ربط العامل الفعّال على الأقل المذكور مع كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة، وحيث تكون كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة عبارة عن منتج تفاعل من كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة باستخدام ثاني أكسيد الكربون وواحد أو أكثر من الأحماض، حيث يتم تشكيل ثاني أكسيد الكربون في الموقع بواسطة معالجة الحمض و/ أو يتم الإمداد به من مصدر خارجي، و

- غلاف يحيط باللب.

يشتمل لب المادة الحاملة وفقاً للاختراع الحالي على كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة ذات سطح متفاعل ، حيث يفضل أن تكون كربونات الكالسيوم المخلَّقة عبارة عن كربونات كالسيوم مترسبة (PCC) يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن صور بلورية معدنية من أراجونيتيك، ڤاتيريتيك أو كالسيتيك أو خلائط منها.

يفضل اختيار كربونات الكالسيوم الطبيعية من مواد تحتوي على كربونات كالسيوم يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن رخام، طباشير، كالسيت، دولوميت، الحجر الجيري وخلائط منها.

في نموذج مفضل، يتم طحن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة قبل المعالجة باستخدام واحد أو أكثر من الأحماض وثاني أكسيد الكربون. يمكن تنفيذ خطوة الطحن باستخدام أي أداة طحن تقليدية مثل مطحنة سحن معروفة للشخص الماهر.

يمكن أن تكون كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل التي سيتم استخدامها في الاختراع الحالي في صورة صلبة، ولكن يفضل أن تكون في صورة معلق مائي له رقم هيدروجيني، يتم قياسه عند 20 درجة مئوية، أكبر من 6.0، ويفضل أكبر من 6.5، ويفضل أكثر أكبر من 7.0، يفضل أكثر أيضاً أكبر من 7.5.

في عملية مفضلة لنسبة المعلق المائي، يتم تعليق كربونات الكالسيوم الطبيعية والمخلَّقة، سواء مقسمة بشكل دقيق، أو عن طريق الطحن، أو بدون، في الماء. على نحو مفضل، يكون بالملاط محتوى من كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة في مدى من 1% بالوزن إلى 80% بالوزن، ويفضل أكثر 3% بالوزن إلى 60% بالوزن، ويفضل أكثر أيضاً 5% بالوزن إلى 40% بالوزن، بناءً على وزن الملاط.

في خطوة تالية، يتم إضافة حمض، حيث، يكون في سياق الاختراع الحالي هو حمض Brønsted، أي، مانح أيون H_3O^+، إلى المعلق المائي المحتوي على كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة. على نحو مفضل، يكون للحمض pK_a بقيمة تبلغ 2.5 أو أقل عند 25 درجة مئوية. إذا كانت قيمة pK_a عند 25 درجة مئوية هي صفر أو أقل، يتم اختيار الحمض بشكل مفضل من حمض كبريتيك، حمض هيدروكلوريك، أو خلائط منها. إذا كانت قيمة pK_a عند 25 درجة مئوية من صفر إلى 2.5، يتم اختيار الحمض بشكل مفضل من H_2SO_3، $M^+HSO_4^-$ (M^+ هي أيون معدن قلوي منتقى من المجموعة التي تتضمن صوديوم وبوتاسيوم)، H_3PO_4، حمض أوكساليك أو خلائط منها.

يمكن إضافة واحد أو أكثر من الأحماض إلى المعلق في صورة محلول مركّز أو محلول أكثر تخفيفاً. على نحو مفضل، تتراوح النسبة المولارية للحمض إلى كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة من 0.05 إلى 4، ويفضل أكثر من 0.1 إلى 2.

بصورة بديلة، يكون من الممكن أيضاً إضافة الحمض إلى الماء قبل تعليق كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة.

في خطوة تالية، يتم معالجة كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة باستخدام ثاني أكسيد الكربون. إذا تم استخدام حمض قوي مثل حمض كبريتيك أو حمض هيدروكلوريك للمعالجة الحمضية من لكربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة، يتم تشكيل ثاني أكسيد الكربون تلقائياً. على نحو بديل أو إضافي، يمكن إمداد ثاني أكسيد الكربون من مصدر خارجي.

يمكن تنفيذ معالجة حمض ومعالجة باستخدام ثاني أكسيد الكربون في نفس الوقت حيث تمثل الحالة عند استخدام حمض قوي. يكون من الممكن أيضاً تنفيذ معالجة حمض أولى، على سبيل المثال، باستخدام حمض قوي متوسط له pK_a في نطاق يتراوح من صفر إلى 2.5، يليها المعالجة باستخدام ثاني أكسيد الكربون المزوّد من مصدر خارجي.

على نحو مفضل، يكون تركيز ثاني أكسيد الكربون الغازي في المعلق، بالنسبة للحجم، بنسبة (حجم المعلق): (حجم غاز CO_2) تتراوح من 1 : 0.05 إلى 1 : 20، يفضل أكثر أيضاً 1 : 0.05 إلى 1 : 5.

في نموذج مفضل، يتم تكرار خطوة معالجة الحمض و/ أو خطوة معالجة ثاني أكسيد الكربون مرة واحدة على الأقل، ويفضل أكثر عدة مرات.

بعد المعالجة بالحمض ومعالجة ثاني أكسيد الكربون، يصل الرقم الهيدروجيني للمعلق المائي، المقاس عند 20 درجة مئوية، بشكل طبيعي إلى قيمة أكبر من 6.0، ويفضل أكبر من 6.5، ويفضل أكثر أكبر من 7.0، يفضل أكثر أيضاً أكبر من 7.5، بالتالي يتم تحضير كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل في صورة معلق مائي له رقم هيدروجيني أكبر من 6.0، ويفضل أكبر من 6.5، ويفضل أكثر أكبر من 7.0، يفضل أكثر أيضاً أكبر من 7.5. إذا تم ترك المعلق المائي ليصل إلى التوازن، يكون الرقم الهيدروجيني أكبر من 7. يمكن

تعديل الرقم الهيدروجيني أكبر من 6.0 بدون إضافة قاعدة عند استكمال تقليب المعلق المائي لمدة زمنية كافية، على نحو مفضل ساعة واحدة إلى 10 ساعات، ويفضل أكثر 1 إلى 5 ساعات.

على نحو بديل، قبل الوصول إلى التوازن، الذي يحدث عند رقم هيدروجيني أكبر من 7، يمكن زيادة الرقم الهيدروجيني للمعلق المائي إلى قيمة أكبر من 6 بإضافة قاعدة بعد معالجة ثاني أكسيد الكربون. يمكن استخدام أي قاعدة تقليدية مثل هيدروكسيد الصوديوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم.

تم الكشف عن تفاصيل أكثر عن نسبة كربونات الكالسيوم الطبيعية ذات السطح المتفاعل في WO 00/39222، WO 2004/083316، WO 2005/121257، WO 2009/074492، EP 2 264 108 A1، EP 2 264 109 A1 وUS 2004/0020410 A1، حيث يتم وصف كربونات الكالسيوم الطبيعية ذات السطح المتفاعل في صورة حشوة لتصنيع ملائم، حيث تم تضمين محتوياتها في الطلب الحالي كمرجع.

يمكن تحضير كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل التي تكون مفيدة في الاختراع الحالي أيضاً عن طريق ملامسة كربونات الكالسيوم الطبيعية المطحونة باستخدام حمض قابل للذوبان في الماء على الأقل وباستخدام CO_2 مائي، حيث يكون للحمض (الأحماض) المذكور قيمة pK_a أكبر من 2.5 وأقل من أو تساوي 7، عند قياسها عند 20 درجة مئوية، مرتبطة بتأيين الهيدروجين المتاح الأول، وأنيون مقابل يتكون أثناء فقد الهيدروجين المتاح الأول القادر على تكوين أملاح كالسيوم قابلة للذوبان في الماء. بعد ذلك، يتم توفير ملح قابل للذوبان في الماء واحد على الأقل، حيث أنه في حالة كونه ملحا يحتوي على هيدروجيني له pK_a أكبر من 7، عند قياسها عند 20 درجة مئوية، مرتبطاً بتأيين الهيدروجيني المتاح أولاً، ويكون أنيون الملح الخاص به قادر على تكوين أملاح كالسيوم غير قابلة للذوبان في الماء، بشكل إضافي.

في ذلك الصدد، تكون الأحماض النموذجية هي حمض أسيتيك، حمض فورميك، حمض بروبانويك وخلائط منها، يتم اختيار الكاتيونات النموذجية من الملح القابل للذوبان في الماء المذكورة من المجموعة التي تتكون من بوتاسيوم، صوديوم، ليثيوم وخلائط منها، ويتم اختيار الأنيونات النموذجية من الملح القابل للذوبان في الماء المذكور من المجموعة التي تشتمل على فوسفات، فوسفات داي هيدروجين، مونو هيدروجين فوسفات، أوكسالات، سيليكات وخلائط منها وهيدرات منها.

تم الكشف عن تفاصيل إضافية حول نسبة كربونات الكالسيوم الطبيعية ذات السطح المتفاعل في البراءات رقم EP 2 264 108 A1 و EP 2 264 109 A1، حيث تم تضمين محتواها في الطلب الحالي كمرجع.

وبالمثل، يتم الحصول على كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المترسبة. كما يمكن الحصول عليه بالتفصيل من البراءة رقم EP 2 070 991، يتم الحصول على كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مترسبة عن طريق ملامسة كربونات الكالسيوم المترسبة مع أيونات H_3O^+ وباستخدام أيونات تكون قابلة للذوبان في وسط مائي وتكون قادرة على تكوين أملاح كالسيوم قابلة للذوبان في الماء، في وسط مائي لتكوين ملاط كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المترسبة، حيث تشتمل كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المترسبة المذكورة على ملح كالسيوم غير قابل للذوبان بلوري جزئياً على الأقل من الأنيون المذكور المتكون على سطح جزء على الأقل من كربونات الكالسيوم المترسبة.

تقابل أيونات الكالسيوم القابلة للذوبان المذكورة لكمية زائدة من أيونات كالسيوم المذابة بالنسبة لأيونات الكالسيوم المذابة المولدة طبيعياً أثناء ذوبان كربونات كالسيوم مترسبة بواسطة أيونات H_3O^+، حيث يتم توفير أيونات H_3O^+ المذكورة منفردة في صورة أيون عرضي إلى

الأنيون، أي، عن طريق إضافة الأنيون في صورة حمض أو ملح حمض غير كالسيوم، وفي غياب أي أيون كالسيوم أو مصدر توليد أيون كالسيوم آخر.

يتم توفير أيونات الكالسيوم المذابة الزائدة المذكورة بشكل مفضل بإضافة ملح كالسيوم متعادل أو حمضي قابل للذوبان، أو بإضافة حمض أو ملح غير الكالسيوم متعادل أو لحمض حيث يولّد طبيعة قابلة للذوبان أو مالح كالسيوم لحمض في الموقع.

يمكن توفير أيونات H_3O^+ المذكورة بإضافة حمض أو ملح حمض من الأنيون المذكور، أو إضافة حمض أو ملح لحمض حيث يعمل في نفس الوقت على توفير كل أو جزء من أيونات الكالسيوم المذابة الفائضة.

في نموذج مفضل من نسبة كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل، يتم تفاعل كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة باستخدام الحمض و/ أو ثاني أكسيد الكربون في وجود مركب واحد على الأقل منتقى من المجموعة التي تتكون من سيليكات، سيليكا، هيدروكسيد ألومينيوم، ألومينات قلوية أرضية مثل صوديوم أو بوتاسيوم ألومينات، أكسيد ماغنسيوم، أو خلائط منها. على نحو مفضل، يتم اختيار سيليكات واحدة على الأقل من سيليكات ألومينيوم، أو سيليكات كالسيوم، أو سيليكات معدن قلوي أرضي. يمكن إضافة تلك المكونات إلى معلق مائي يتضمن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة قبل إضافة الحمض و/ أو ثاني أكسيد الكربون.

على نحو بديل، يمكن إضافة السيليكات و/ او السيليكا و/ أو هيدروكسيد الألومينيوم و/ أو الألومينات القلوية الأرضية و/ أو مكون (مكونات) أكسيد ماغنسيوم إلى المعلق المائي لكربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة أثناء بداية تفاعل كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة باستخدام حمض وثاني أكسيد الكربون. تم الكشف عن تفاصيل إضافية عن نسبة كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل في وجود سيليكات و/ أو

سيليكا و/ أو هيدروكسيد ألومينيوم و/ أو مكون (مكونات) ألومينات قلوية أرضية على الأقل في البراءة رقم WO 2004/083316، حيث تم تضمين محتوياتها في الطلب الحالي كمراجع.

يمكن حفظ كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل في معلق، اختيارياً تثبيتها أكثر بواسطة مشتت. يمكن استخدام المشتتات التقليدية المعروفة للشخص الماهر. يكون أحد المشتتات المفضلة هو حمض بولي أكريليك.

على نحو بديل، يمكن تجفيف المعلق المائي الموصوف أعلاه، بالتالي الحصول على (أي، الجافة أو تحتوي على كمية بسيطة من الماء التي لا تكون موجودة في صورة مائعة) كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة ذات سطح متفاعل صلبة في صورة حبيبات أو مسحوق.

في نموذج مفضل، كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل لها مساحة سطح نوعية من 5 م^2/ جم إلى 200 م^2/ جم، ويفضل أكثر 20 م^2/ جم إلى 80 م^2/ جم ويفضل أكثر أيضاً 30 م^2/ جم إلى 60 م^2/ جم، مقاسة باستخدام نيتروجين وطريقة BET وفقاً لـ ISO 9277.

علاوة على ذلك، يكون من المفضل أن تكون كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل بقطر حبيبة متوسطة الوزن يتراوح من 0.1 إلى 50 ميكرو متر، ويفضل أكثر من 0.5 إلى 25 ميكرو متر، بصفة خاصة من 0.8 إلى 20 ميكرو متر، يفضل أكثر من 1 إلى 10 ميكرو متر، مقاسة وفقاً لطريقة ترسيبية. تكون طريقة الترسيب عبارة عن تحليل لسلوك الترسيب في مجال الجاذبية الأرضية. يتم إجراء قياس كربونات الكالسيوم الطبيعية باستخدام Sedigraph™ 5100 لـ Micromeritics Instrument Corporation. تكون الطريقة والمعدة معروفة للشخص ذي المهارة ويتم استخدامها بشكل شائع لتحديد حجم حبة الحشوات والصبغات. يتم إجراء القياس في محلول مائي 0.1% بالوزن من $Na_4P_2O_7$. تم تشتيت العينات باستخدام مقلّب بسرعة عالية ومعالجتها بالموجات الصوتية الفائقة.

يتم تحديد قطر الحبة متوسطة الحجم من كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل (MCC) باستخدام Malvern Mastersizer 2000 Laser Diffraction System المعروف للشخص الماهر.

في نموذج مفضل، يكون لكربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل ذات مساحة سطح معينة في مدى يتراوح من 5 إلى 200 م^2/ جم وقطر حبة متوسط الحجم في مدى يتراوح من 0.1 إلى 50 ميكرو متر. بشكل أكثر تفضيلاً، تكون مساحة السطح الخاصة في مدى يتراوح من 20 إلى 80 م^2/ جم ويكون قطر الحبة متوسطة الوزن في مدى يتراوح من 0.5 إلى 25 ميكرو متر. على نحو مفضل أكثر أيضاً، تكون مساحة السطح الخاصة في مدى يتراوح من 30 إلى 60 م^2/ جم ويكون قطر الحبة متوسطة الوزن في مدى يتراوح من 0.7 إلى 7 ميكرو متر.

تكون المادة الحاملة للكالسيوم ذات السطح المتفاعل قادرة على ربط ونقل عامل فعّال. يعتمد الارتباط على الامتزاز على سطح جسيمات كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل، تجعله السطح الخارجي أو الداخلي للجسيمات، بالإضافة إلى الامتزاز و/ أو الامتصاص في مسام الجسيم.

كما هو مذكور أعلاه وفي البراءة رقم EP 2 168 572، من المعتقد أن ذلك التركيب الداخلي وداخل ثقب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل يوفر خصائص امتزاز و/ أو امتصاص تجعلها تتفوق على المواد المألوفة ذات مساحات السطح النوعية المشابهة.

بالتالي، يمكن تقنين خواص الامتزاز و/ أو الامتصاص الأساسية بواسطة حجم الثقب و/ أو حيز الثقب و/ أو مساحة السطح لعامل معطى.

على نحو مفضل، كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل لها مسامية داخل الجسيمات في مدى يتراوح من 5% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم (حجم/ حجم)، على نحو مفضل من 20% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم

(حجم/ حجم)، بصفة خاصة من 30% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم (حجم/ حجم) محتسبة من قياس مسامية الزئبق. من منحنى توزيع حجم المسام المشتق ثنائي الصورة تشير النقطة الأدنى بين القمم إلى القطر حيث يمكن فصل أحجام الثقب الداخلية وداخل الجسيم. يكون حجم الثقب عند الأقطار الأكبر من ذلك القطر هو حجم الثقب المصاحب للمسام داخل الجسيم. يؤدي طرح إجمالي حجم الثقب من حجم الثقب داخل الجسيم هذا إلى الحصول على حجم الثقب داخل الجسيم الذي منه يمكن احتساب المسامية داخل الجسيم، على نحو مفضل في صورة كسر من حجم المادة الصلبة، كما تم وصفها في Transport in Porous Media (2006) 63: 239-259.

بالتالي، تكون المسامية داخل الجسيمات محددة في صورة حجم الثقب لكل وحدة حجم جسيمي في مدى يتراوح من 20% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 99% بالحجم (حجم/ حجم)، على نحو مفضل من 30% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 70% بالحجم (حجم/ حجم)، ويفضل أكثر من 40% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 60% بالحجم (حجم/ حجم)، على سبيل المثال، 50% بالحجم (حجم/ حجم)، محتسبة من قياس مسامية الزئبق.

كما هو مشار إليه بالفعل يتم تقنين امتزاز و/ أو امتصاص وإطلاق العامل الفعّال بشكل أساسي بواسطة حجم الثقب، حيث بصورة مفضلة يكون في نطاق يتراوح من 10 إلى 100 نانو متر، ويفضل أكثر في نطاق بين 20 و80 نانو متر، بصفة خاصة في نطاق يتراوح من 30 إلى 70 نانو متر، على سبيل المثال، 50 نانو متر محددة بواسطة قياس المسامية بالزئبق.

بالتالي، بصفة عامة، يمكن أن يكون أي عامل يتلاءم داخل الثقوب و/ أو الجسيمات الداخلية بالمادة الحاملة لكربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مناسباً ليتم نقله بواسطة كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مواد حاملة وفقاً للاختراع.

ضمن تلك النطاقات يمكن أن يكون أي عامل فعّال، في التطبيقات الصناعية، أو الزراعية أو أي تطبيقات أخرى، مثل للنقل في أو داخل جسم الإنسان أو الحيوان، مفيداً في الاختراع الحالي، على سبيل المثال، عوامل يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن عوامل فعّالة مضادة للميكروبات، صيدلانية، حيوية، تجميلية، مواد غذائية، على سبيل المثال، فيتامينات، أملاح، مواد معززة مثل كافيين وجوارانا، بالإضافة إلى بكتريا معززة للصحة مثل كائنات حية مفيدة، عوامل معطرة أو عوامل تحسين نكهة، مبيدات حيوية، مبيدات للفطريات، مبيدات للآفات أو مبيدات للأعشاب، وعوامل تطهير.

ويفضل بصفة خاصة عوامل فعّالة من مجموعة العوامل الفعّالة المشار لها في المرجع Biocidal Products Directive 98/8/EC (BPD)، على نحو مفضل المنتج من النوع 1-23 (PT)، ويفضل أكثر PT6 و12، يفضل أكثر PT6-13.

على سبيل المثال، يمكن استخدام عوامل فعّالة مثل تلك اليتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن جلوتار داي ألدهيد (GDA)، أيزو ثيازلينونات مثل 2- ميثيل -H2- أيزو ثيازول -3- أون (MIT)، 5- كلورو -2- ميثيل -H2- أيزو ثيازول -3- أون (CMIT)، بنز أيزو ثيازولينون (BIT)، أوكتيل - أيزو ثيازولينون (OIT)، 4، 5-داي كلورو -2-n- أوكتيل -4- أيزو ثيازول -3- أون (DCOIT)، 2- برومو -2- نيترو -1، 3- بروباندیول (برونوبول)، 2، 2-داي برومو -3- نيتريلو بروبيوناميد (DBNPA)، o- فينيل فينول (OPP) وأملاحها، فينوكسي إيثانول، فورمالدهيد، إيثيلين جليكول فورمالات نصفية، 1-(3- كلورو أليل)-3، 5، 7- ترايازا -1- أزونيا أدامانتان كلوريد، تتراكيس هيدروكسي ميثيل فوسفونيوم كبريتات (THPS)، 4، 4-داي ميثيل أوكسا زوليدين (DMO)، هكساهيدرو -1، 3، 5- تريس(2- هيدروكسي إيثيل)--s ترايازين، هكساهيدرو -1، 3، 5- تراي إيثيل -s- ترايازين (HTT)، تتراهيدرو -3، 5-داي ميثيل -H2-1، 3، 5- ثيادايازين -2- ثيون (DAZOMET)، 3-

يودو -2- بروبينيل بيوتيل كاربامات (IPBC)، 5- كلورو -2-(2، 4-داي كلورو فينوكسي)- فينول (تراي كلوزان)؛ ومشتقات، أملاح وخلائط منها؛ مضادات للتسرطن، ليمونين، النعناع، مواد خافضة للتوتر السطحي مثل مزيلات للرغوة، أو مواد ملينة، زيوت معدنية، سيليكون، عوامل مرطبة، شمع، بارافين، عوامل هيدروليتية مثل مواد ربط هيدروليتية، وزيوت مضادة لتكوّن الغبار.

في النماذج المفضلة يتم استخدام جلوتار داي ألدهيد، برونوبول، أيزو ثيازولينونات مثل MIT، CMIT، BIT، OIT، وخلائط منها.

على سبيل المثال، يمكن استخدام خليط من جلوتار داي ألدهيد وMIT /CMIT بنسبة وزنية حوالي 23.5: 1.05: 0.35.

في نموذج مفضل من الاختراع، يشتمل اللب على كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل وعامل فعّال واحد على الأقل في صورة أقراص، حبات، حبيبات، أو مسحوق.

كما هو مذكور أعلاه، فإنه قد تبين أنه عن طريق دمج لب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المحملة بعامل فعّال كما هو موصوف أعلاه بغلاف فإنه يتم بشكل كبير تحسين خواص المادة الحاملة، على سبيل المثال، فيما يتعلق بحماية العامل الفعّال في البيئات الضارة، بالإضافة إلى خواص الإطلاق والتقنين.

يتم اختيار مواد التغليف التي يمكن استخدامها بشكل مميز في الاختراع الحالي من بوليمرات قابلة للذوبان في الماء حيث يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن ميثيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز، هيدروكسي إيثيل سيلولوز، بولي ڤينيل بيروليدون، كحول بولي ڤينيل، صوديوم ألجينات، بولي إيثيلين جليكول، بولولان، صمغ الكثيراء، صمغ آجار، صمغ أكاسيا، الصمغ العربي، حمض بولي أكريليك، بوليمر ميثيل ميث أكريلات مشترك، بوليمر كربوكسي ڤينيل، أميلوز، نشا أميلوز عالي، نشا أميلوز عالي معالج

بالهيدروكسي بروبيل، ديكسترين، بكتين، شيتين، شيتوسان، جيلاتين، زين، جلوتين، ناتج فصل بروتين الصويا، ناتج فصل بروتين مصل اللبن، كازين، ومشتقات، أملاح وخلائط منها؛ ومن بوليمرات غير قابلة للذوبان في الماء يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن زيوت نباتية مهدرجة، زيت الخروع المهدرج، كلوريد بولي فينيل ، اللك المصفى، بولي يوريثان، مشتقات سيلولوز، صنوبريات صمغية، صنوبريات خشبية، مواد شمعية، بوليمرات أكريلات وميث أكريلات، بوليمرات مشتركة من إسترات حمض أكريليك وميث اكريليك، ومشتقات، أملاح وخلائط منها.

يمكن، بواسطة اختيار ملائم لغلاف ملائم، أن تكون خصائص الإطلاق والحماية مفصلة بناءً على العامل الفعّال وبيئة الإطلاق.

على سبيل المثال، في نموذج مفضل من الاختراع، يمكن أن تكون الحماية وإطلاق مقنن لمضادات ميكروبية حساسة للحرارة مقننة بصورة ملائمة، على سبيل المثال، باستخدام غلاف لميثيل سيلولوز، حيث يمكن أن تكون مفيدة بصفة خاصة في التطبيقات الصناعية.

بالتالي، في نموذج مفضّل بصفة خاصة، تكون مادة التغليف هي ميثيل سيلولوز.

علاوة على ذلك، يكون من الممكن بصفة عامة دمج المواد الحاملة وفقاً للاختراع بمواد أخرى لتكوين صيغة مناسبة للاستخدام ذي الصلة. يمكن أن يتم تضمينها على سبيل المثال في كبسولات، أقراص، كريمات، وما شابه ذلك. أيضاً، يكون من الممكن استخدام كربونات كالسيوم ذات سطح متفاعل معلقة في الماء، أو في الزيوت مثل كسور الزيت المعدني أو الزيوت النباتية مثل زيت الجوجوبا، أو في الكحولات مثل الكحول الإيثيلي.

يكون من المفضل، مع ذلك، عدم استخدام المواد الحاملة وفقاً للاختراع في صيغ للاستخدام عبر الفم، بصفة خاصة الاستخدام عبر الفم، حيث يعتمد إطلاق العامل الفعّال بشكل أساسي على إطلاق ميكانيكي، مثل صيغ علكة للمضغ.

وكما نرى مما سبق، تكون كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مادة حاملة مفيدة لنقل عوامل مختلفة مصاحبة لها.

يمكن أن يشتمل اللب المحمّل أيضاً على مواد إضافة هلامية تقليدية، مثل مواد مشحمة، مواد مفتتة، مواد رابطة، مواد مضادة للأكسدة، عوامل تعديل الرقم الهيدروجيني، مكسبات اللون، عوامل مكسبة للنكهة، مواد مثبتة الخ. بكميات تقليدية.

على سبيل المثال، فإنه من المفيد إضافة ما يتراوح من 0.1 إلى 5% بالوزن بناءً على وزن كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل، على نحو مفضل 0.5 إلى 3% بالوزن، ويفضل أكثر 1 إلى 2% بالوزن من مادة مشحمة مثل ستيارات ماغنسيوم.

في بعض النماذج، يكون من المميز أيضاً إضافة مواد مفتتة مثل، على سبيل المثال، كربوكسي ميثيل سيلولوز صوديوم ، على سبيل المثال، بكميات تتراوح من 0.5 إلى 10% بالوزن بناءً على وزن كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل، على نحو مفضل 3 إلى 8% بالوزن، ويفضل أكثر 5 إلى 6% بالوزن.

يمكن إنتاج المواد الحاملة وفقاً للاختراع بواسطة طريقة تتضمن الخطوات التالية:

- توفير كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل،
- توفير العامل الفعّال في صورة محلول أو معلق في وسط مناسب؛
- ملامسة كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مع العامل الفعّال،
- فصل كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المحملة من السائل، أو المحلول أو المعلق الزائد،
- تغليف كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المحملة بشكل منفصل باستخدام مادة التغليف.

يتم إجراء الارتباط، أي امتزاز و/ أو امتصاص العامل على و/ أو في المادة الحاملة لكربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل ، بصفة عامة عن طريق ملامسة كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مع محلول أو معلق من العامل الفعّال في وسط مناسب، حيث يكون بشكل مفضل هو الماء، ولكن يمكن أن يكون بصفة عامة أي وسط. مع ذلك، إذا كان الوسط حمضي، فإنه من الضروري أن تكون أضعف من الحمض الذي يشكّل الملح ذو السطح المتفاعل وفي صورة مخففة. بعد ذلك يكون من الممكن التعرض إلى رقم هيدروجيني أقل لفترة زمنية محدودة على الأقل.

يمكن توفير كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل، على سبيل المثال، في صورة أقراص، حبات، حبيبات، أو مسحوق، حيث يتم فصلها بعد خطوة الارتباط من السائل، أو المحلول أو المعلق الزائد، على سبيل المثال، بالترشيح، واختيارياً التجفيف.

يكون من الممكن أيضاً توفير كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل في صورة مسحوق، متلامس مع العامل الفعّال، وبعد ذلك، ولكن قبل التغليف، يتم تحويله إلى صورة معينة مثل أقراص، حبات، أو حبيبات باستخدام الطرق المعروفة جيداً في الفن لذلك الغرض.

يتم تنفيذ التجفيف بصورة مفضلة بواسطة طريقة تجفيف قابلة للتقنين جيداً، مثل التجفيف بالرش الخفيف أو التجفيف في فرن.

بعد ذلك، يتم تغليف لب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل وعامل فعّال واحد على الأقل المصاحب له، باستخدام مادة تغليف، بواسطة طرق معروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال، في طبقة متميعة.

يمكن وضع المادة الحاملة المغلفة الناتجة مباشرةً أو تضمينها في صيغة كما هو موصوف أعلاه، مثل كريم، قرص، كبسولة أو أي صيغة أخرى مناسبة للإعطاء المحدد.

كما هو مشار إليه بالفعل أعلاه، يكون للمادة الحاملة وفقاً للاختراع الحالي عدة مميزات، وتكون مفيدة بصفة خاصة لنقل عامل فعّال إلى بيئة مستهدفة، بالإضافة إلى للإطلاق المقنن لعوامل فعّالة.

يمكن استخدامها في مجالات كثيرة مثل في تطبيقات الورق، الطلاء، التغليف، التطبيقات الصيدلانية، البيولوجية، التجميلية، الصناعية، على سبيل المثال، تنقية الماء، أو الزراعية.

مع ذلك، يمكن أن يكون من المفضل استبعاد الصيغ للإعطاء عبر الفم، بصفة خاصة استخدامات عبر الفم، حيث يرتكز إطلاق العامل الفعّال بصفة أساسية على إطلاق ميكانيكي، كما في صيغ علكة للمضغ.

يمكن أن تكون المادة الحاملة بصفة خاصة مفيدة في النقل والإطلاق المقنن للعوامل الفعّالة الحساسة للحرارة. يشير التعبير عامل فعّال "حساس للحرارة" في سياق الاختراع الحالي إلى مركب حيث – بسبب التعرض إلى الحرارة – يفقد نشاطه أو حتى يتفكك الحرارة، وبالتالي يتحول كيميائياً.

أيضاً، قد تبين أنه مع اختيار غلاف مناسب، يمكن أن يكون العامل الفعّال ليس فقط محمي جيداً، على سبيل المثال، من التفكك بسبب الحرارة الزائدة، ولكن أنه يكون من الممكن الحصول على إطلاق مقنن يعتمد على درجة الحرارة.

على سبيل المثال، يكون لمعظم المضادات الميكروبية المستخدمة في الصناعة ثبات درجة حرارة محدود، وتتفكك عند درجات حرارة أعلى من 50 درجة مئوية.

يمكن أن تؤدي توليفة من كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل محملة بعوامل فعّالة حساسة للحرارة، على سبيل المثال، مضادات ميكروبية مثل جلوتار داي ألدهيد، برونوبول، أيزو ثيازولينونات مثل MIT، CMIT، BIT، OIT، وخلائط منها، وتغطيتها باستخدام ميثيل سيلولوز إلى منع تفكك العامل الفعّال عند درجات حرارة تصل إلى 80 درجة مئوية.

يمكن الوصول إلى حماية من الحرارة بصفة عامة تصل إلى 60 درجة مئوية، على نحو مفضل تصل إلى 80 درجة مئوية، ويفضل أكثر تصل إلى 100 درجة مئوية، يفضل أكثر تصل إلى 150 درجة مئوية.

يكون من المميز وفقاً للاختراع الحالي، إذا كانت الحماية من الحرارة فعّالة على الأقل لبعض من الدقائق مثل 15 دقيقة أو 30 دقيقة، تصل إلى ساعات مثل 2 إلى 12 ساعة، على نحو مفضل تصل إلى 4 إلى 9 ساعات، على سبيل المثال، 6 ساعات، وعلى نحو مثالي تصل إلى 1 إلى 3 أيام، أو حتى أطول.

في سياق الاختراع الحالي تشير الحماية من الحرارة إلى أن عامل نشط حساس للحرارة تظلها لها فعاليتها المرغوب فيها عند البيئة المستهدفة بعد التعرض إلى الحرارة.

بالتالي، يكون استخدام كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل في صورة مادة امتصاص وعامل نقل لاحق لعوامل فعّالة، على سبيل المثال، لمضادات ميكروبية، مفيداً للتطبيقات حيث يكون من المطلوب "تأثير بإطلاق بطئ" متأخر بحمل عالي. عن طريق الدمج بمادة التغليف، على سبيل المثال، غلاف ميثيل سيلولوز، يكون من الممكن حماية، على سبيل المثال، عوامل فعّالة حساسة للحرارة، مثل مضادات ميكروبية توفّر إطلاق مقنن للأنشطة عند درجات حرارة حيث تحقق ثبات أكبر.

يساهم التطبيق الصناعي لتلك الاكتشافات في مزيد من الفعالية والكفاءة فيما يتعلق بحفظ الموارد البيئية والمالية، ويفتح الباب أمام استراتيجيات الحفظ البديلة.

بالتالي، يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بطريقة لنقل عامل فعّال إلى بيئة مستهدفة و/ أو للإطلاق المقنن، على نحو مفضل إطلاق بدرجة حرارة مقننة، لعامل فعّال، على نحو مفضل عامل فعّال حساس للحرارة، بالإضافة إلى طريقة لحماية عوامل فعّالة حساسة للحرارة، باستخدام مادة حاملة وفقاً للاختراع، كما هو محدد أعلاه.

سوف توضح الأشكال والأمثلة والاختبارات التالية الاختراع الحالي، ولكنها لا تقيد الاختراع بأي حال.

وصف مختصر للأشكال والرسومات:

يوضح الشكلان 1أ و1ب صور SEM لكربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل (الشكل 1أ) مفيدة في الاختراع الحالي ولكربونات الكالسيوم المطحونة GCC تقليدية (الشكل 1ب).

توضح الأشكال 2أ، 2ب ، و2ج رسومات بيانية توضح مسامية كربونات كالسيوم ذات سطح متفاعل (SRCC) وفقاً للاختراع وGCC المعروفة، بالإضافة إلى توزيع حجم مسامها المتباين وتوزيع حجم مسامها.

يعرض الشكل 3 رسم بياني يوضح خصائص مواد حاملة مغلفة وغير مغلفة بعد 4 ساعات عند درجات حرارة مختلفة (في جزء بالمليون).

الوصف التفصيلي للاختراع:

الأمثلة

حتى يتم تقييم تأثير الحماية الحرارية للمواد الحاملة وفقاً للاختراع، تم تحضير عينتين، واحدة مغلفة، ولأسباب المقارنة واحدة غير مغلفة.

1- طرق القياس

تم استخدام طرق القياس التالية لتقييم المعاملات المعطاة في الأمثلة وعناصر الحماية.

مساحة السطح النوعية لمادة BET

تم قياس مساحة السطح النوعية BET من خلال عملية BET وفقاً لـ ISO 9277 باستخدام النيتروجين، بعد تهيئة العينة بالتسخين عند 250 درجة مئوية لفترة 30 دقيقة. قبل هذه

القياسات، تم ترشيح العينة، وتم شطفها وتجفيفها عند 110 درجة مئوية في فرن لمدة تبلغ على الأقل 12 ساعة.

توزيع الحجم الجسيمي (النسبة المئوية بالكتلة من الجسيمات التي لها قطر أقل من X) ومتوسط القطر المقدر على أساس الوزن (d_{50}) لمادة جسيمية.

تم تحديد متوسط قطر الحبة المقدر على أساس الوزن وتوزيع قطر الحبة على أساس الكتلة لمادة جسيمية من خلال عملية الترسب، أي تحليل سلوك الترسب في مجال جاذبية. تم القياس باستخدام Sedigraph™ 5100.

تم تحديد متوسط قطر الحبة المقدَّر على أساس الوزن لكربونات الكالسيوم المتفاعلة عند السطح باستخدام Malvern Mastersizer 2000 Laser Diffraction System.

تعتبر العمليات والأدوات معروفة لمن يتمتع بالمهارة في المجال ويتم استخدامها بشكل شائع في تحديد حيز الحبة في المواد المالئة والأصباغ. وتم إجراء القياسات في محلول مائي من 0.1 بالوزن-% $Na_4P_2O_7$. تم تشتيت العينات باستخدام أداة تقليب عالية السرعة والموجات فوق الصوتية.

تحليل HPLC

تم إجراء تحليل HPLC على نظام Waters 600 مع تجهيز وسيلة نزع الغاز مضمنة مع وسيلة سحب عينات 717 plus وكاشف ضوئي ثنائي 2996 (Waters AG, 5405 Baden-Dättwil, Switzerland). تم استخدام عمود C18 120-5 Nucleosil 250 × 4.6 مم من شركة Macherey-Nagel (4702 Oensingen, Switzerland).

معاملات HPLC:

مادة التصفية: الماء: ميثانول؛ 30:70 حجم/ حجم

التدفق: 1 مل دقيقة$^{-1}$

كمية الحقن: 10 ميكرو لتر

الطول الموجي: 275 نانو متر

درجة الحرارة: 30 درجة مئوية

2- تحضير المادة الحاملة

تم تحديد تركيب ثقب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل بواسطة تداخل الزئبق بمسحوق كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل الجاف ومقارنته بعينة GCC مدمجة (حبيبة) باستخدام مقياس مسامية زئبق Micromeritics Autopore IV. يكون أقصى ضغط للزئبق المستخدم 414 ميجا باسكال، يكافئ قطر حلق Laplace 4 نانو متر. تم تصحيح قياسات تداخل الزئبق لضغط الزئبق، تمدد مقياس النفاذ وقابلية ضغط الطور الصلب للعينة. تم إجراء ذلك باستخدام برنامج Pore-Cor [المرجع Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. and Ridgway, C.J., (1996) Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations, Ind. Eng. Chem. Res., 35(5), 1753-1764; Pore-Cor is a software package of the Environmental and Fluid Modelling Group, University of Plymouth, PL4 8AA, UK].

توضح الأشكال 2أ، 2ب، و2ج مسامية كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل (SRCC) المستخدمة في الاختراع وGCC معروفة، بالإضافة إلى توزيع حيز مسامه المتباين وتوزيع حيز مسامه. تم تقسيم منحنيات تداخل الزئبق لكربونات كالسيوم ذات سطح متفاعل إلى مناطق الحيز ثنائية الصورة المنفصلة فيما بين الجسيمات وداخلها. ومن تلك القياسات يمكن احتساب إجمالي مسامية 83% بالحجم (حجم/ حجم)، مسامية داخل الجسيم 48% بالحجم (حجم/ حجم)، مسامية داخل الجسيم 35% بالحجم (حجم/ حجم)، حيث توفر GCC المضغوطة فقط مسامية حبة 29% بالحجم (حجم/ حجم).

أ) صياغة ألباب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل غير المحملة:

تم خلط كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل جيداً لمدة حوالي 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة باستخدام 1% بالوزن من ستيارات ماغنسيوم (CAS رقم 557-04-0) و5% بالوزن من كربوكسي ميثيل سيلولوز صوديوم (CAS رقم 9004-32-4)، بناءً على وزن كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل، باستخدام خلاط Turbula، والتحبيب بعد ذلك باستخدام الضغط غير المتمركز Korsch Pressen EKO (Korsch AG) باستخدام كباسات ذات قطر 6 مم. يتم معاملات الضغط لتعبئة عمق 9 مم وصلابة 6.

تم اختبار جودة الكريات الناتجة بواسطة اختبار قوة كسر باستخدام Pharma Test Typ PTB (Pharma Test Apparate Bau AG) واختبار التقسيم. لاختبار خصائص التقسيم، تم تجفيف الألباب المحببة عند 150 درجة مئوية إلى وزن ثابت باستخدام وسيلة تحليل الرطوبة MJ33 قبل الطلب بالقار. تم اختبار تقسيم اللب في 100 مل ماء منزوع الأيونات و90 Hydrocarb لمدة 30 دقيقة مع التقليب عند 200 لفة بالدقيقة. تم تجميع بقايا الكبسولة الأكبر من 45 ميكرو متر باستخدام منخل، والتجفيف عند 150 درجة مئوية إلى وزن ثابت ومقيمة بالقياس الوزني.

ب) ارتباط عامل فعّال

تم تحميل ألباب كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل غير المحملة بعد ذلك باستخدام 0.5% بالوزن من محلول من 2- ميثيل -2H- أيزو ثيازول 3- أون (MIT) في الماء (20% بالوزن MIT بناءً على وزن كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل) عن طريق امتصاصها إلى

10 جم من الألباب من كربونات كالسيوم ذات سطح متفاعل. بالنسبة للتوزيع المتجانس للعامل الفعّال تم خلط الألباب باستخدام خلاط دوّار لمدة يومين في وعاء مغلق.

ج) تغليف

بالنسبة لتغليف الألباب المحملة الناتجة، تم استخدام ميثوسيل A4M 4000 ميجا باسكال.ثانية (ميثيل سيلولوز متاح لدى Dow، CAS رقم 9004-67-5). ينتفخ الميثيل سيلولوز بسرعة في الماء البارد ويمكن أن يؤدي إلى تكتّل. بالتالي، تم تحضير 2% بالوزن من مشتت في ميثيل سيلولوز في ماء ساخن. يذوب الميثيل سيلولوز أثناء التبريد. تم غمر الألباب المحملة من الخطوة ب) لمدة 15 دقيقة عند 20 درجة مئوية في 50 مل من 2% بالوزن من مشتت ميثيل سيلولوز وتجفيفها عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. تم تكرار إجراء التغليف ثلاث مرات.

3- النتائج

سلوك الإطلاق

يوضح الشكل 3 معدل إطلاق يعتمد على درجة حرارة الغرفة لـ MIT من الألباب التي تكون مغلفة باستخدام ميثيل سيلولوز A4M ولب غير مغلف، على التوالي، كما هو موصوف أعلاه، بعد 4 ساعات عند 80 درجة مئوية و20 درجة مئوية في 100 مل من ماء منزوع الأيونات وذلك بواسطة HPLC. يمكن بوضوح رؤية أن ميثيل سيلولوز قادر على حفظ MIT ضمن التركيب المسامي لـ MCC عند درجات حرارة أعلى، حيث يمكن أن يحدث النشر (الإطلاق) بعد ذلك عند درجات حرارة أقل.

عناصر الحماية

1- مادة حاملة للإطلاق المقنن لعوامل فعّالة، تتضمن:

- لب، يتضمن
- كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة ذات سطح متفاعل، و
- عامل فعّال واحد على الأقل،

حيث يتم ربط العامل الفعّال على الأقل المذكور مع كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة، وحيث تكون كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل المذكورة عبارة عن منتج تفاعل من كربونات كالسيوم طبيعية أو مخلَّقة باستخدام ثاني أكسيد الكربون وواحد أو أكثر من الأحماض، حيث يتم تشكيل ثاني أكسيد الكربون في الموقع بواسطة معالجة الحمض و/ أو يتم الإمداد به من مصدر خارجي، و

- غلاف يحيط باللب.

2- المادة الحاملة وفقاً لعنصر الحماية 1،

تتميز بأن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل تكون في صورة مادة صلبة أو في صورة معلق مائي يتضمن كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل ولها رقم هيدروجيني أكبر من 6.0، ويفضل أكبر من 6.5، ويفضل أكثر أكبر من 7.0، يفضل أكثر أيضاً أكبر من 7.5، يتم قياسه عند 20 درجة مئوية.

3- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 2،

تتميز بأنه يتم اختيار كربونات الكالسيوم الطبيعية من مواد تحتوي على كربونات كالسيوم يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن رخام، كالسيت، طباشير ودولوميت، الحجر الجيري وخلائط منها.

4- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 2،
تتميز بأن تكون كربونات الكالسيوم المخلَّقة عبارة عن كربونات كالسيوم مترسبة يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن صور بلورية معدنية من أراجونيتيك، ڤاتيريتيك أو كالسيتيك أو خلائط منها.

5- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل لها مساحة سطح نوعية تتراوح من 5 $م^2$/ جم إلى 200 $م^2$/ جم، على نحو مفضل 20 $م^2$/ جم إلى 80 $م^2$/ جم ويفضل أكثر 30 $م^2$/ جم إلى 60 $م^2$/ جم، مقاسة باستخدام نيتروجين وطريقة BET وفقاً لـ ISO 9277.

6- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل لها قطر حبيبة متوسطة الوزن d_{50} يتراوح من 0.1 إلى 50 ميكرو متر، على نحو مفضل من 0.5 إلى 25 ميكرو متر، ويفضل أكثر من 0.8 إلى 20 ميكرو متر، بالتحديد من 1 إلى 10 ميكرو متر مقاسة وفقاً لطريقة ترسيب.

7- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأن كربونات الكالسيوم الطبيعية أو المخلَّقة ذات السطح المتفاعل لها مسامية داخل الجسيمات في مدى يتراوح من 5% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم (حجم/ حجم)، على نحو مفضل من 20% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم (حجم/ حجم)، بصفة خاصة من 30% بالحجم (حجم/ حجم) إلى 50% بالحجم (حجم/ حجم) محتسبة من قياس مسامية الزئبق.

8- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،

تتميز بأنه يتم امتصاص العامل الفعّال على الأقل على و/ أو ممتزة و/ أو ممتصة في جسيمات كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل.

9- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأنه يتم اختيار العامل الفعّال على الأقل من المجموعة التي تتضمن عوامل فعّالة مضادة للميكروبات، عوامل صيدلانية، حيوية، تجميلية، مواد غذائية، على سبيل المثال، ڤيتامينات، أملاح، مواد معززة مثل كافيين وجوارانا، بالإضافة إلى بكتريا معززة للصحة مثل كائنات حية مفيدة، عوامل معطرة أو عوامل مكسبة للنكهة، مبيدات حيوية، مبيدات للفطريات، مبيدات للآفات أو مبيدات للأعشاب، وعوامل تطهير.

10- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأنه يتم اختيار العامل الفعّال على الأقل من مجموعة العوامل الفعّالة المشار لها في Biocidal Products Directive 98/8/EC (BPD)، على نحو مفضل المنتج من النوع 1-23 (PT)، ويفضل أكثر PT6 و12، يفضل أكثر PT6-13.

11- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 9،
تتميز بأنه يتم اختيار العامل الفعّال على الأقل من المجموعة التي تتضمن جلوتار داي ألدهيد (GDA)، أيزو ثيازلينونات مثل 2- ميثيل -2H- أيزو ثيازول -3- أون (MIT)، 5- كلورو - 2- ميثيل -2H- أيزو ثيازول -3- أون (CMIT)، بنز أيزو ثيازولينون (BIT)، أوكتيل - أيزو ثيازولينون (OIT)، 4، 5-داي كلورو -2-n- أوكتيل -4- أيزو ثيازول -3- أون (DCOIT)، 2- برومو -2- نيترو -1، 3- بروبانديول (برونوبول)، 2، 2-داي برومو -3- نيتريلو بروبيوناميد (DBNPA)، o- فينيل فينول (OPP) وأملاحها، فينوكسي إيثانول، فورمالدهيد، إيثيلين جليكول فورمالات نصفية، 1-(3- كلورو أليل)-3، 5، 7- ترايازا -1- أزونيا أدامانتان

كلوريد، تتراكيس هيدروكسي ميثيل فوسفونيوم كبريتات (THPS)، 4، 4-داي ميثيل أوكسا زوليدين (DMO)، هكساهيدرو -1، 3، 5- تريس(2- هيدروكسي إيثيل)--s ترايازين، هكساهيدرو -1، 3، 5- تراي إيثيل -s- ترايازين (HTT)، تتراهيدرو -3، 5-داي ميثيل -H2-1، 3، 5- ثيادايازين -2- ثيون (DAZOMET)، 3- يودو -2- بروبينيل بيوتيل كاربامات (IPBC)، 5- كلورو -2-(2، 4-داي كلورو فينوكسي)- فينول (تراي كلوزان)؛ ومشتقات، أملاح وخلائط منها؛ مضادات للتسرطن، ليمونين، النعناع، مواد خافضة للتوتر السطحي مثل مزيلات للرغوة، أو مواد ملينة، زيوت معدنية، سيليكون، عوامل مرطبة، شمع، بارافين، عوامل هيدروليتية مثل مواد ربط هيدروليتية، وزيوت مضادة لتكوّن الغبار.

12- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأن اللب تتضمن كربونات كالسيوم بسطح متفاعل وعامل فعّال واحد على الأقل تكون في صورة قرص، حبة، حبيبات، أو مسحوق.

13- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بأنه يتم اختيار مادة التغليف من بوليمرات قابلة للذوبان في الماء يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن ميثيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل سيلولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز، هيدروكسي إيثيل سيلولوز، بولي ڤينيل بيروليدون، كحول بولي ڤينيل، صوديوم ألجينات، بولي إيثيلين جليكول، بولولان، صمغ الكثيراء، صمغ آجار، صمغ أكاسيا، الصمغ العربي، حمض بولي أكريليك، بوليمر ميثيل ميث أكريلات مشترك، بوليمر كربوكسي ڤينيل، أميلوز، نشا أميلوز عالي، نشا أميلوز عالي معالج بالهيدروكسي بروبيل، ديكسترين، بكتين، شيتين، شيتوسان، جيلاتين، زين، جلوتين، ناتج فصل بروتين الصويا، ناتج فصل بروتين مصل اللبن، كازين، ومشتقات، أملاح وخلائط منها؛ ومن بوليمرات غير قابلة للذوبان في الماء يتم اختيارها من المجموعة التي تتضمن زيوت نباتية مهدرجة، زيت الخروع المهدرج، بولي ڤينيل كلوريد، اللك المصفى، بولي يوريثان، مشتقات سيلولوز، صنوبريات صمغية، صنوبريات خشبية، مواد شمعية، بوليمرات أكريلات وميث

أكريلات، بوليمرات مشتركة من إسترات حمض أكريليك وميث أكريليك، ومشتقات، أملاح وخلائط منها.

14- المادة الحاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة للاستخدام في الورق، الطلاء، التغليف، التطبيقات الصيدلانية، أو الحيوية، أو التجميلية أو الزراعية.

15- طريقة لتحضير مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة،
تتميز بالخطوات التالية:
- توفير كربونات كالسيوم ذات سطح متفاعل،
- توفير عامل الفعّال في صورة محلول أو معلق في وسط مناسب؛
- ملامسة كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل مع العامل الفعّال،
- فصل كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المحملة عن السائل، أو المحلول أو المعلق الزائد،
- تغليف كربونات الكالسيوم ذات السطح المتفاعل المحملة منفصلة باستخدام مادة التغليف.

16- استخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14 في الورق، الطلاء، التغليف، تطبيقات صيدلانية، أو حيوية، أو تجميلية أو صناعية أو زراعية.

17- استخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14 لنقل عامل فعّال إلى بيئة مستهدفة.

18- استخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14 للإطلاق المقنن لعامل فعّال.

19- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 17 أو 18،
يتميز بأن العامل الفعّال يكون حساس للحرارة.

20- الاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية 18 أو 19،
يتميز بأن يكون الإطلاق المقنن ذو درجة حرارة مقننة.

21- استخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14 لحماية عوامل فعّالة حساسة للحرارة.

22- طريقة لنقل عامل فعّال إلى بيئة مستهدفة باستخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14.

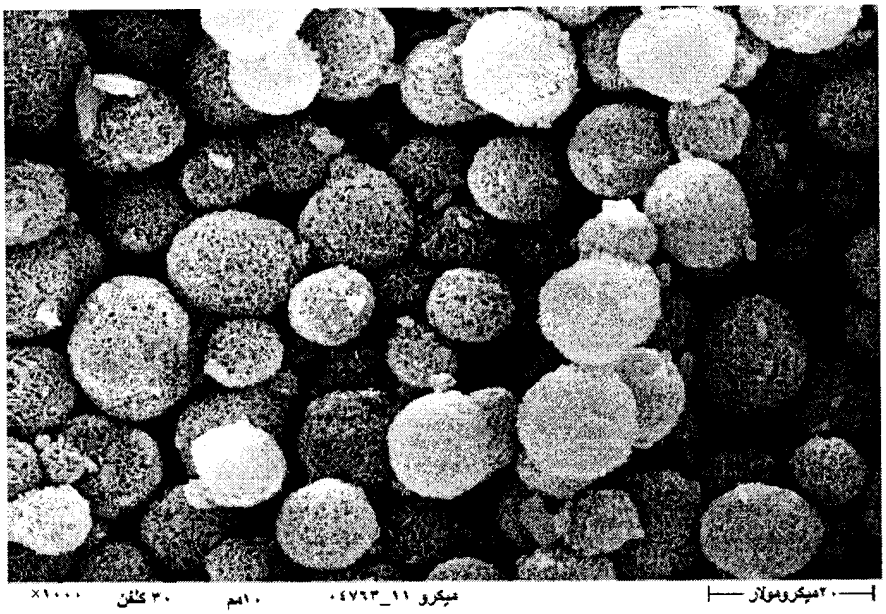
23- طريقة للإطلاق المقنن لعامل فعّال باستخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14.

24- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية 22 أو 23،
تتميز بأن العامل الفعّال يكون حساس للحرارة.

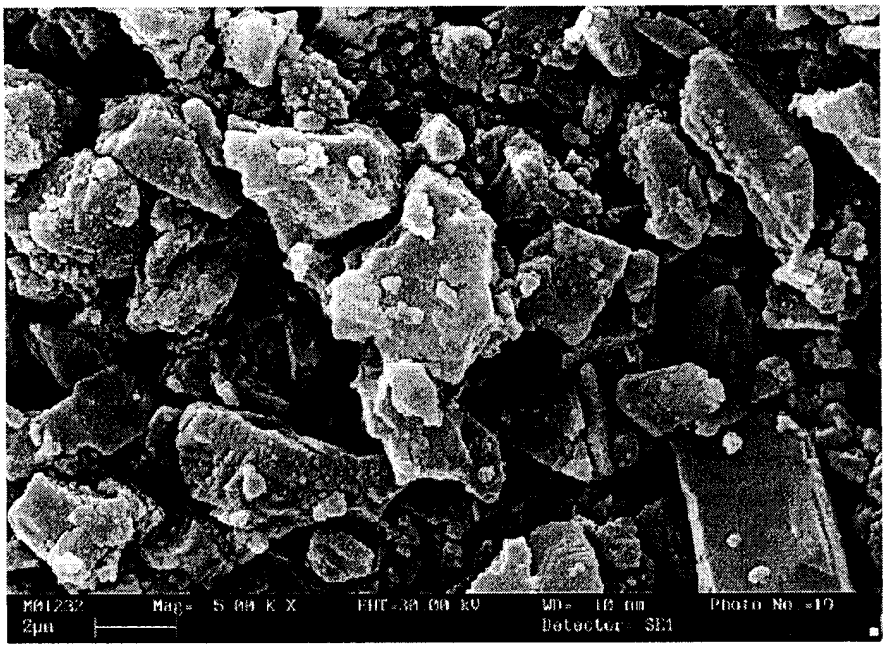
25- الطريقة وفقاً لأي من عناصر الحماية 23 أو 24،
تتميز بأن يكون الإطلاق المقنن ذو درجة حرارة مقننة.

26- طريقة لحماية عوامل فعّالة حساسة للحرارة باستخدام مادة حاملة وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14.

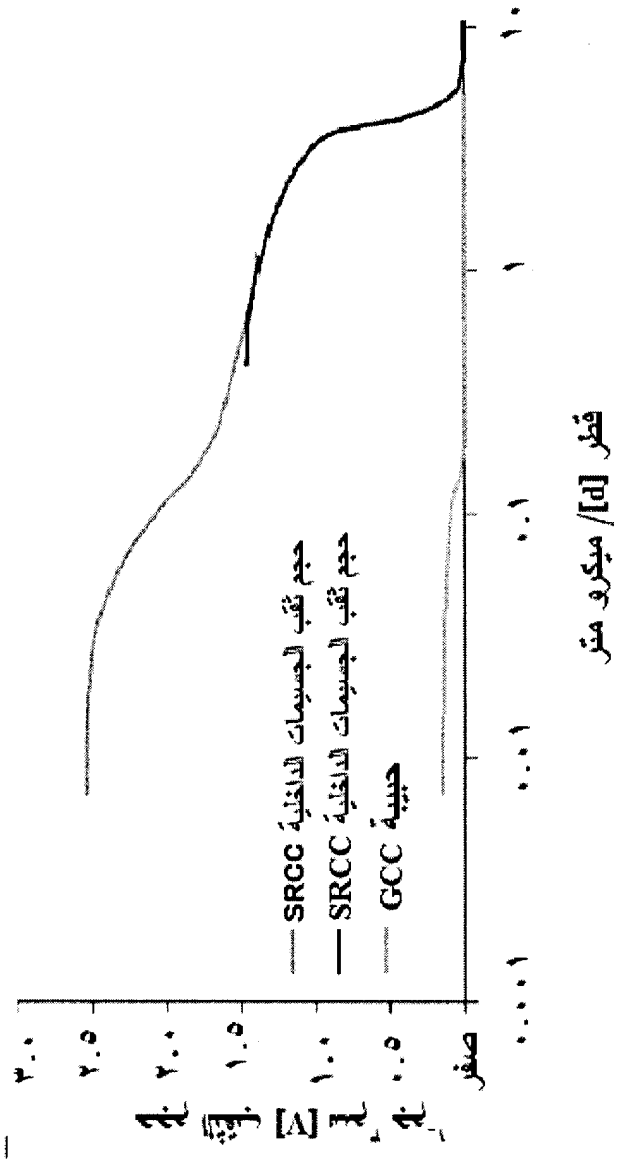
شكل ١أ


٢٠ميكرومولار
ميكرو ١١_٠٤٧٦٣
١٠مم
٣٠ كلفن
×١٠٠٠

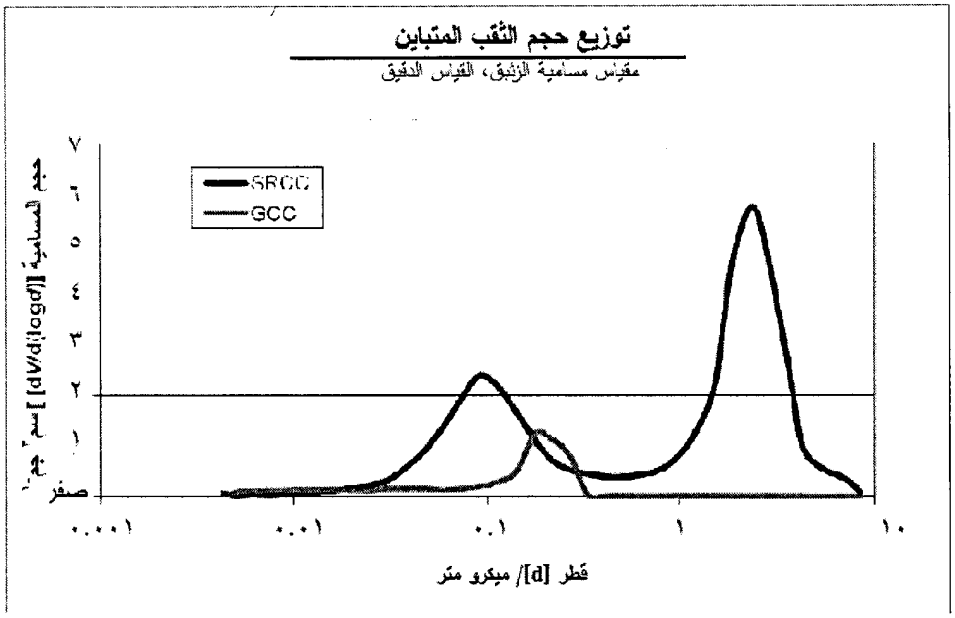
شكل ١ب


MA1232
Mag= 5.00 K X
EHT=30.00 kV
WD= 10 mm
Photo No. =10
2µm
Detector = SE1

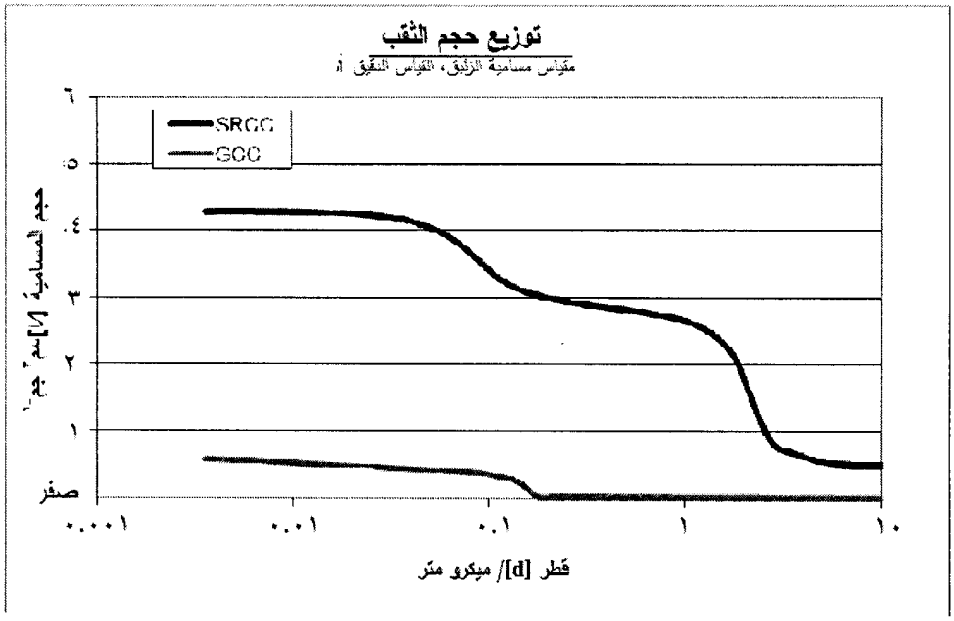
شكل ٢أ


٣.٠
٢.٥
٢.٠
١.٥
١.٠
٠.٥
صفر
١٠
١
٠.١
٠.٠١
٠.٠٠١
SRCC حجم ثقب الجسيمات الداخلية
SRCC حجم ثقب الجسيمات الداخلية
GCC حبيبة
قطر [d]/ ميكرو متر

شكل ٢ب


توزيع حجم الثقب المتباين
مقياس مسامية الزئبق، القياس الدقيق
SRCC
GCC
حجم المسامية [dV/d(log d)] سم٣ جم-١
٧
٦
٥
٤
٣
٢
١
صفر
٠.٠٠١
٠.٠١
٠.١
١
١٠
قطر [d]/ ميكرو متر

شكل ٢ج


توزيع حجم الثقب
مقياس مسامية الزئبق، القياس الدقيق
SRCC
GCC
حجم المسامية [V] سم٣ جم-١
٦
٥
٤
٣
٢
١
صفر
٠.٠٠١
٠.٠١
٠.١
١
١٠
قطر [d]/ ميكرو متر

شكل ٣