



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005101358/04, 24.07.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.07.2003(30) Конвенционный приоритет:  
26.07.2002 US 60/398,803

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005

(45) Опубликовано: 10.01.2009 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 6392034 B1, 21.05.2002. CA 2304104  
A1, 01.04.1999. US 4409384 A, 11.10.1983. US  
6391368 B1, 21.05.2002. SU 1792942 A1,  
07.02.1993.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
20.01.2005(86) Заявка РСТ:  
US 03/22988 (24.07.2003)(87) Публикация РСТ:  
WO 2004/011501 (05.02.2004)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КОПЕСКИ Роберт (US),  
ЦАЙ Альберт Дж. (US),  
РУСЗКАЙ Томас А. (US)(73) Патентообладатель(и):  
ФМК КОРПОРЕЙШН (US)

R U 2 3 4 3 1 6 0 C 2

## (54) ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способам получения микрокристаллической целлюлозы, полученной обработкой с высоким усилием сдвига при повышенной температуре и повышенном давлении реакционной смеси, состоящей из целлюлозного материала, соединения, содержащего активный кислород, и воды, в течение периода времени, эффективного для деполимеризации целлюлозного материала до средней степени деполимеризации 400 или менее, либо где давление на выходе

продукта находится в интервале примерно от 137,9 до 10342,1 кПа, либо где значение pH реакционной смеси в процессе экструзии находится в интервале примерно от 8 до 2. Смесь может подвергаться дополнительной деполимеризации после обработки с высоким усилием сдвига выдерживанием ее без охлаждения. Подходящим соединением, содержащим активный кислород, является пероксид водорода. Типичным устройством высокого усилия сдвига является экструдер. 4 н. и 28 з.п. ф-лы, 4 табл.



(51) Int. Cl.  
*C08B 15/00* (2006.01)  
*C08B 16/00* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005101358/04, 24.07.2003

(24) Effective date for property rights: 24.07.2003

(30) Priority:  
26.07.2002 US 60/398,803

(43) Application published: 10.08.2005

(45) Date of publication: 10.01.2009 Bull. 1

(85) Commencement of national phase: 20.01.2005

(86) PCT application:  
US 03/22988 (24.07.2003)

(87) PCT publication:  
WO 2004/011501 (05.02.2004)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

KOPESKI Robert (US),  
TsAJ Al'bert Dzh. (US),  
RUSZKAJ Tomas A. (US)

(73) Proprietor(s):

FMK KORPOREJShN (US)

R U  
2 3 4 3 1 6 0  
C 2

(54) OBTAINING MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: microcrystalline cellulose is obtained by obtained processing with high shearing force at higher temperature and higher pressure of reaction mixture, which consists of cellulose material, compound, containing active oxygen, and water, during period of time, efficient for depolymerisation of cellulose material to medium degree of depolymerisation 400 or lower, either where pressure on product output is within the range approximately from 137.9 to

10342.1 kPa, or where pH value of reaction mixture in process of extrusion is in interval approximately from 8 to 2. Mixture can be subjected to additional depolymerisation after being processed with high shearing force, by standing it without cooling. Hydrogen peroxide is suitable compound, containing active oxygen. Extruder is typical device of high shearing force.

EFFECT: improved method of obtaining microcrystalline cellulose.

32 cl, 5 ex, 4 tbl

R U

R U  
2 3 4 3 1 6 0  
C 2

**Область техники, к которой относится изобретение**

Данное изобретение относится к способам получения микрокристаллической целлюлозы, в частности в упрощенных непрерывных режимах с использованием стандартного химического технологического оборудования.

**Уровень техники изобретения**

Микрокристаллическая целлюлоза, известная также как МКЦ или целлюлозный гель, обычно используется в качестве связующего вещества и разрыхлителя в фармацевтических таблетках, в качестве суспендирующего агента в жидких фармацевтических препаратах и в качестве связующего вещества и стабилизатора в пищевых применениях, включая напитки, а также в качестве стабилизаторов, связующих веществ, разрыхлителей и вспомогательных технологических добавок в промышленных областях применения, товарах бытовой химии, таких как таблетки детергентов и/или отбеливающих средств, агрохимические препараты и изделия, предназначенные для личной гигиены, такие как зубные пасты и косметические препараты. В пищевых продуктах МКЦ используется сама по себе или в сочетании с другими продуктами, такими как заменитель жира. Классическим способом получения МКЦ является кислотный гидролиз очищенной целлюлозы, впервые описанный в патентах США №№ 2978446, 3023105, 3146168 (O.A. Battista). Для снижения стоимости при сохранении или улучшении качества МКЦ были разработаны различные альтернативные способы получения. Такими способами являются «паровой взрыв» (Патент США № 5769934, Ha et al.), химически активная экструзия (Патент США № 6228213, Hanna et al.), одностадийный гидролиз и отбеливание (Международная заявка на патент WO 01/02441, Schaible et al.) и частичный гидролиз полукристаллической целлюлозы с водным реакционным раствором в реакторе под давлением с кислородом и/или газообразным диоксидом углерода, работающим при 100-200°C (Патент США № 5543511, Bergfeld et al.).

В способе «парового взрыва» (Ha et al.) исходный целлюлозный материал, такой как древесная щепа, контактирует в реакционной емкости, работающей под давлением, с потоком пара, подаваемым под давлением, при температуре, по меньшей мере, примерно 170°C в течение непродолжительного периода, завершающегося быстрым сбросом давления пара (эффект «парового взрыва»). В таких условиях волокнистые аморфные части полимерных цепей целлюлозы гидролизуются, оставляя в неизменном состоянии кристаллические сегменты цепей, которые характеризуют продукт как МКЦ. После гидролиза может быть определена степень деполимеризации целлюлозы, широко известная как «выровненная степень полимеризации» (level off degree of polymerization - LODP). Обычно, согласно данным Ha et al. (и соавторов), исходная целлюлоза будет иметь степень полимеризации (degree of polymerization - DP) выше 1000 и характеристическая средняя DP для МКЦ, полученной способом парового взрыва, обычно будет находиться в интервале примерно 100-400. Быстрая декомпрессия в способе парового взрыва, особенно при осуществлении ее через небольшое отверстие или мундштук, способствует физическому разделению целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина в исходном целлюлозном материале. Такое разделение позволяет более эффективно проводить последующую экстракцию гемицеллюлозы и лигнина. Другое преимущество способа парового взрыва заключается в устранении необходимости кислотного гидролиза для достижения требуемой деполимеризации. Недостатком является трудность контроля технологических условий для оптимизации выхода и качества МКЦ. В упомянутой выше публикации (Ha et al.) указывается, что полученная МКЦ может затем подвергаться отбеливанию пероксидом водорода или другим реагентом.

В способе химически активной экструзии (Hanna et al.) кислотный гидролиз целлюлозы осуществляется в экструдере при температуре в цилиндре экструдера примерно 80-200°C. Воздействие шнека экструдера на целлюлозу, возможно в сочетании с повышенной температурой, создает давление, обеспечивающее более тесный контакт целлюлозы и кислоты. Преимущества способа включают более короткое время реакции и снижение количества кислотного раствора, необходимого для гидролиза, от соотношений кислоты и

целлюлозы в интервале примерно от 5:1 до 8:1 до соотношения примерно 1:1, что приводит к снижению проблемы утилизации отходов и загрязнения окружающей среды. Однако остаточная кислота должна подвергаться нейтрализации и вымываться из продукта. После нейтрализации и промывки продукт может подвергаться отбеливанию

5 гипохлоритом натрия или пероксидом водорода.

В одностадийном способе, описанном в указанной выше публикации (Schaible et al.), гидролиз и отбеливание целлюлозной пульпы до МКЦ объединены за счет взаимодействия пульпы с соединением, содержащим активный кислород, в кислотной среде. Кислотная среда обеспечивается либо соединением, содержащим активный кислород, которое также

10 является кислотным, таким как пероксиминосерная кислота или перуксусная кислота, или присутствием кислоты, минеральной или органической, в реакционной смеси с соединением, содержащим активный кислород. Необязательно, реакция может проводиться при повышенной температуре и/или повышенном давлении. Преимуществом способа, помимо объединения процессов отбеливания и гидролиза, является возможность

15 работы с целлюлозными материалами, имеющими широкий спектр окрашенности. Реакционное оборудование, включая реакторы или экструдеры, работающие под давлением, не описаны.

Способ гидролиза, описанный в публикации Bergfeld et al., преимуществом которого являются снижение количества водного потока, ограничен гидролизом очищенных

20 целлюлоз.

Таким образом, известные способы получения МКЦ страдают одним или несколькими из следующих недостатков: необходимость очистки или технологической переработки исходного целлюлозного материала; периодические реакции и большая продолжительность периодических реакций; множество стадий - после гидролиза

25 отбеливание и очистка продукта; низкое содержание твердых веществ в реакционных смесях, особенно если используется реактор под давлением, что приводит к продолжительному времени реакции и/или низким выходам; высокие отношения кислоты к исходному целлюлозному материалу, что приводит к необходимости нейтрализации и утилизации кислоты для предотвращения загрязнения окружающей среды. Эти недостатки,

30 каждый отдельно или все вместе, снижают технологическую эффективность и повышают стоимость продукта.

#### **Сущность изобретения**

В соответствии с одним аспектом данного изобретения МКЦ производится более эффективно и просто и, следовательно, при меньших затратах, обработкой с высоким усилием сдвига при повышенной температуре реакционной смеси, включающей в себя целлюлозный материал, содержащее активный кислород соединение и воду, в течение периода времени, эффективного для деполимеризации целлюлозного материала. Предпочтительно, деполимеризация проводится до средней степени полимеризации 400 или менее, более предпочтительно, до 350 или менее.

40 В предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения соединение, содержащее активный кислород, представляет собой пероксид водорода, и реакционную смесь подвергают обработке с высоким усилием сдвига в экструзионной системе, включающей цилиндр (имеющий одну или несколько цилиндрических секций) и выходное отверстие. Выходное отверстие обычно снабжено головкой, и МКЦ предпочтительно

45 производится в форме частиц тонкого помола.

В других аспектах изобретения в зависимости от характера исходного целлюлозного материала функциональные реагенты различных типов могут добавляться в реакционную смесь или могут присутствовать в исходном целлюлозном материале, и/или полученная МКЦ может подвергаться модификации или обработке в одну или нескольким стадий, таких

50 как промывка, экстракция, изменение pH, измельчение до размера коллоидных частиц, фильтрация, просеивание и сушка с получением порошкообразной формы.

#### **Подробное описание**

В качестве сырья в данном изобретении применимы самые разные целлюлозные

материалы. Целлюлозный материал может быть сырым природным целлюлозным материалом, таким как древесная щепа или фрагменты из различных источников, таких как древесина твердых и мягких пород, или материалы однолетних растений, такие как шелуха кукурузы, сои и овса, кукурузные стебли, кочерышки и волокна кукурузного початка;

5 солома пшеницы, овса, риса и ячменя. Предпочтительно, целлюлоза будет в измельченной форме, такой как щепа, фрагменты и т.п. Целлюлозный материал может также представлять собой технологически переработанные материалы, такие как измельченные продукты химической (сульфитной) целлюлозы или древесной массы - полоски, цилиндры, щепа, опилки и т.п. - сухие или влажные, отбеленные или небеленые, или может

10 представлять собой очищенную целлюлозу, такую как вискозное волокно или хлопковое волокно. Обычно целлюлоза будет представлять собой целлюлозу сорта «для химической переработки», такую как лигноцеллюлоза, содержащая альфа-целлюлозу, лигнин и гемицеллюлозу. В зависимости от предполагаемого применения полученной МКЦ, лигнин и гемицеллюлоза могут экстрагироваться из целлюлозного сырья перед обработкой с

15 высоким усилием сдвига по данному изобретению или экстрагироваться из продукта обработки с высоким усилием сдвига после получения МКЦ. Известные методы экстракции могут использоваться в любой точке технологического процесса. Гемицеллюлозу обычно экстрагируют с использованием теплого водного раствора (примерно 50-100°C), который может быть щелочным. Лигнин обычно экстрагируют лигнин-сольбутилизирующим

20 растворителем, предпочтительно щелочным раствором или водным органическим спиртовым раствором, таким как водный этанол. Предпочтительным целлюлозным сырьем являются технологически переработанная измельченная целлюлоза в форме высушенного листа или рулона или влажная целлюлоза сорта «для химической переработки», очищенные целлюлозы и целлюлозы в виде микрочастиц или целлюлозная крошка либо

25 хлопковое волокно.

Соединения, содержащие активный кислород, используемые в способе с использованием высокого усилия сдвига, представляют собой соединения, которые не являются газообразными при стандартных температуре и давлении и включают одно или несколько соединений, выбранных из пероксида водорода, пероксикислот, сложных 30 пероксиэфиров и гидропероксидов; неорганических пероксидов, таких как соли щелочных металлов монопероксисерной кислоты и пероксидсерной кислоты и соответствующие аммониевые и калиевые пероксисоли, пероксидифосфат калия; солей монопероксифосфорной кислоты, пироксидифосфорной кислоты, пероксититановой кислоты, пероксидиоловянной кислоты, пироксидигерманиевой и пироксихромовой 35 кислоты; органических пероксидов, таких как моногиросикарбонат натрия, пироксидикарбонат калия, пироксицавелевая кислота, надмуравынная кислота, надбензойная кислота, надуксусная кислота (перуксусная кислота), бензоилпероксид, оксалилпероксид, лауроилпероксид, ацетилпероксид, трет-бутилпероксид, трет-бутилперацетат, трет-бутилпероксипивалат, гидроксипероксид кумола, дикумилпероксид, 2-40 метилпентаноилпероксид и т.п., включая смесь двух или более указанных соединений и солей, если они существуют.

Предпочтительным кислородсодержащим соединением является пероксид водорода, поставляемый в виде водного раствора. Могут использоваться растворы любой концентрации, например растворы коммерческих сортов с концентрацией в интервале от 45 примерно 30% (мас.) до примерно 70% (мас.). Такие растворы доступны из многих источников, включая FMC Corporation, Филадельфия (США). Растворы пероксида водорода от FMC Corporation поступают в продажу в виде продуктов марок Standard, Technical, Super D®, Food ("Durox"), Semiconductor и других сортов с указанным интервалом концентраций различной чистоты, кислотности и стабильности. Сорта, предназначенные 50 для применения в полупроводниках, электронике (травлении), фармацевтике, технике (исследования), NSF (Национальный фонд санитарной защиты США) и пищевой промышленности, являются более кислыми по сравнению с продуктами других сортов и имеют значение pH в интервале от 1,0 до 3,0. Сорта, предназначенные для применения в

области косметики и металлургии, имеют наивысшие значения pH, порядка 4-5, и при разбавлении продукты любых сортов имеют тенденцию к возрастанию pH. За исключением сортов Technical, растворы обычно содержат неорганическую стабилизационную систему на основе соединений олова. Сорта Standard обычно наиболее широко используются в промышленных областях для окислительного отбеливания и других видов окисления, таких как обработка целлюлозной массы, сырья для текстильного производства и обработка окружающей среды. Более низкие значения pH также способствуют стабильности; pH также может снижаться стабилизаторами, некоторые из которых являются кислотными или могут быть буферными для сохранения кислотности. Сорта Technical разработаны для областей применения, требующих по существу отсутствия неорганических ионов металлов для предотвращения образования отстоя или осадков, образующихся из таких ионов. Сорта Super D соответствуют спецификации Фармакопеи США для местных применений и стабилизированы добавками для предоставления возможности пользователям хранить разбавленные растворы в течение длительных периодов. Такие растворы применяются в отбелителях для домашней стирки и в фармацевтических и косметических областях применений.

Будет очевидно, что для целей данного изобретения кислородсодержащее соединение, такое как пероксид водорода в виде раствора, должно подбираться для совместимости с применение, предполагаемыми для МКЦ, полученной с кислородсодержащим соединением. Например, если остатки стабилизаторов, присутствующих в растворе пероксида водорода нежелательны в изделиях, в которых будет использоваться МКЦ, должен использоваться пероксид водорода сорта, не содержащего стабилизаторов. Аналогично, некоторые кислородсодержащие соединения будут предпочтительными относительно других в зависимости от реакционной способности кислородсодержащих соединений в способе с использованием высоких усилий сдвига по данному изобретению во избежание нежелательного разложения продуктов в МКЦ. Такой подбор может быть легко осуществлен специалистом, квалифицированным в области получения МКЦ.

Подходящее оборудование для обеспечения высокого напряжения сдвига и деполимеризации в соответствии с данным изобретением включают мельницы для измельчения различных сред, приспособленные для работы при повышенной температуре и давлении, и экструдеры. Мельницы для измельчения различных сред включают шаровые, стержневые и песочные мельницы, а также вибромельницы.

Экструзия является предпочтительным способом обработки с высоким усилием сдвига по данному изобретению, поскольку экструдеры обеспечивают как высокое сдвиговое усилие, так и продвижение материала в одном аппарате. Могут использоваться экструдеры различных типов, выбор которых зависит от желательной производительности и других условий и будет очевиден для квалифицированного специалиста в свете параметров, описанных в данном изобретении, в том числе в примерах. Подходящие экструдеры включают, но без ограничения, двухшнековые экструдеры производства Clextral, Inc. Tampa (Флорида), Werner-Pfleiderer Corp., Ramsey (Нью Джерси) и Wenger Manufacturing Inc., Sabetha (Канзас). В Патентах США № 4632795 и 4963033 (Huber et al., Wenger Manufacturing, Inc.) описаны типичные одночервячные экструдеры. Хотя такие экструдеры могут использоваться в данном изобретении, двухшнековые аппараты являются предпочтительными.

Профиль двухшнекового экструдера является особенно эффективным для обеспечения уровня сдвига, который будет эффективно воздействовать на аморфные волокнистые зоны целлюлозных полимерных цепей, способствуя таким образом деполимеризации целлюлозы в форму МКЦ. С этой целью шнеки обычно монтируются в цилиндре и включают множество секций высокого уровня сдвига, например, пять таких секций, составленных из транспортирующих элементов, блоков смешения и реверсирующих элементов для некоторых, например трех, секций высокого уровня сдвига. Транспортирующие элементы перемещают реакционную смесь и полученную МКЦ в экструдере. Реверсирующие элементы увеличивают время пребывания реакционной смеси

в блоках смешения, где осуществляются определенные усилия сдвига. Головка экструдера обычно присоединяется к выходному отверстию экструдера.

Реакционная смесь, состоящая из целлюлозного материала, соединения, содержащего активный кислород, и воды, может быть получена в устройстве высокого сдвига

- 5 раздельным или одновременным впрыскиванием, но предпочтительно ее получают заранее в емкости смешения (аппарате для предварительного смешения), таком как смеситель, включающий мешалку с ленточной винтовой лопастью, или питающий экструдер, для получения хорошего контактирования между целлюлозным материалом и соединением, содержащим активный кислород, после чего реакционную смесь
- 10 транспортируют в устройство высокого усилия сдвига. Если соединение, содержащее активный кислород, получено не в форме водного раствора, его обычно будут диспергировать или растворять в воде и добавлять к целлюлозному материалу в аппарате предварительного смешения, или целлюлозный материал будут добавлять к соединению, содержащему активный кислород, в аппарате предварительного смешения. Обычно
- 15 соединение, содержащее активный кислород, представляет собой пероксид водорода, поставляемый в виде 35-70% (мас.) раствора и затем разбавляемый по необходимости либо перед смешением с целлюлозным материалом либо добавлением воды к смеси раствора пероксида водорода и целлюлозного материала. Когда устройством высокого усилия сдвига является экструдер, раствор пероксида водорода разбавляют на стадии
- 20 предварительного смешения, обычно до примерно 0,1-10% (мас.), предпочтительно примерно 0,5-5% (мас.) пероксида водорода (100% активное основание) из расчета на общую массу реакционной смеси, состоящей из целлюлозного материала, пероксида водорода и воды. Содержание твердых веществ в полученной реакционной смеси регулируют для данного устройства высокого усилия сдвига, скорости и желательной
- 25 производительности. Например, в двухшнековом экструдере, работающем со скоростью примерно 200-600 об/мин, содержание твердых веществ может находиться в интервале от примерно 25% до 60%, предпочтительно в интервале примерно 30-50%. Более высокие значения содержания твердых веществ, разумеется, предпочтительны для более эффективного взаимодействия, меньшего времени пребывания и более высокого выхода
- 30 МКЦ.

Реакционная смесь в процессе обработки с высоким усилием сдвига будет нагреваться изнутри до повышенной температуры порядка, по меньшей мере, примерно 40°C, но теплоту можно также подводить и снаружи, или температуру можно контролировать традиционным способом с помощью окружения секций устройства высокого усилия сдвига,

- 35 например цилиндра экструдера, рубашкой теплообменника. Давление будет зависеть от температуры и конфигурации шнека, и его контролируют известным способом посредством скорости вращения шнека, скорости пропускания материала и устройства выходного отверстия, включая устройство мундштука. Подходящие температуры и давления для экструдера находятся в интервале примерно 40-160°C (измеренное на цилиндре) и, по
- 40 меньшей мере, примерно 20 фунт./кв. дюйм (137,9 кПа), например примерно 40-1500 фунт./кв. дюйм (275,8-10342,1 кПа) (измеренное на выходе), соответственно. Интервал предпочтительной температуры составляет от 50 до 110°C, более предпочтительно примерно от 90 до 105°C. Подходящая скорость экструдера составляет примерно от 300 до 500 об/мин, но при необходимости может регулироваться. Время пребывания реакционной
- 45 смеси в экструдере будет зависеть от параметров способа получения, описанных выше, и обычно будет непродолжительным, порядка 15 минут или менее, предпочтительно 5 минут или менее.

Если необходимо, аппарат высокого усилия сдвига может оснащаться устройством для ввода пара или воды для регулирования содержания твердых веществ в реакционной смеси и других параметров реакции, таких как температура и скорость реакции. Ввод пара и повышение давления, как описано в Патенте США №5769934, могут необязательно использоваться в сочетании со способом данного изобретения. Способ деполимеризации с использованием высокого усилия сдвига по данному изобретению может также

интенсифицироваться добавлением кислотных материалов, как описано в Патенте США №6228213.

После реакции деполимеризации может проводиться анализ продукта для определения степени полимеризации (DP) и вязкости относительно DP и вязкости целлюлозного

- 5 материала, используемого в качестве сырья, известным образом. Обычно средняя DP примерно 400 или менее по сравнению с исходной DP 1000 или более показывает значительное количество полученной МКЦ; предпочтительно способ осуществляют до достижения DP 350 или менее, более предпочтительно до 250 или менее, или до значения, удовлетворяющего нормативным требованиям, например требованиям Национального
- 10 фармакологического справочника (National Formulary - NF), если полученная МКЦ предназначена для фармацевтического таблетирования, или Кодекса химических пищевых добавок (Food Chemical Codex) для продуктов питания, средств ухода за полостью рта, косметических средств или других областей применения. После реакции деполимеризации можно также измерять и pH. Обычно реакция протекает при снижении значения pH,
- 15 например от примерно 8 до 2. Значение pH менее 2 обычно указывает на избыточное протекание реакции, характеризующееся значительным разложением МКЦ до глюкозы или другого побочного продукта.

Время пребывания в устройстве высокого усилия сдвига может быть достаточным для деполимеризации до желательного уровня. В другом аспекте данного изобретения

- 20 деполимеризацию целлюлозного материала инициируют внутри устройства высокого усилия сдвига и реакцию деполимеризации продолжают после выхода из устройства в течение времени, достаточного до достижения желательной конечной степени полимеризации.

Хотя деполимеризация еще не полностью изучена, возможно, что деполимеризация, осуществляемая обработкой с высоким усилием сдвига по данному изобретению, является скорее реакцией окисления, чем реакцией кислотного гидролиза, поскольку, хотя некоторые соединения, содержащие активный кислород, являются по существу кислотными или содержат остатки кислоты после производства, оказалось, что обработка является эффективной независимо от кислотности. При использовании некоторых

- 30 целлюлозных материалов достигнутая степень полимеризации является более низкой, чем это возможно при использовании способов кислотного гидролиза предшествующего уровня.

Полученная МКЦ может непосредственно использоваться в некоторых областях применения, особенно если используется головка на выходном отверстии, которая производит материал в виде микрочастиц. Однако обычно деполимеризованный продукт

- 35 будет иметь форму влажных микрочастиц или влажного осадка, и его будут дополнительно очищать или подвергать дополнительной обработке в одну или несколько стадий, включая промывку, экстракцию (в некоторых случаях, гемицеллюлозы и/или лигнина, известными способами), изменение значения pH, снижение размера частиц, включая истирание до коллоидного размера, фильтрование, просеивание, сушку до порошкообразной формы
- 40 (распылением, вакуумной сушкой или сушкой в кристаллизаторе) и другие операции для очистки или модификации.

В реакционную смесь могут вводиться различные добавки (до, во время или после реакции) как часть дальнейшей технологической переработки или для усиления.

Подходящая точка для введения специфической добавки в способе будет зависеть от химической природы этой добавки, включая ее способность взаимодействовать с соединением, содержащим активный кислород, если оно присутствует, и желаемого усиления. Неорганические частицы, такие как диоксид кремния или диоксид титана, могут вводиться для способствования истиранию или для изменения функциональности или технологических характеристик выделяемого продукта - МКЦ. Защитные материалы, такие как природные смолы или синтетические гидроколлоиды (например, натрийкарбоксиметилцеллюлоза), могут добавляться для способствования образованию коллоидных частиц МКЦ или для получения модифицированной МКЦ для применения в пищевых продуктах, включая напитки. Другие добавки включают химически

модифицированную целлюлозу, экстракты из морских водорослей (такие как каррагинан), белки, крахмалы, модифицированные крахмалы, декстрины, сахара, поверхностно-активные соединения, эмульгаторы, соли и любые смеси указанных двух или более веществ.

- 5 Далее изобретение описано в приведенных ниже не ограничивающих область данного изобретения примерах. В приведенных далее примерах, а также в описании и формуле изобретения, если не указано другой размерности, все части и проценты являются массовыми, все температуры приведены в градусах Цельсия и все давления приведены в фунтах на кв. дюйм или в барах (где 1 бар = 14,504 фунт./кв. дюйм).

10 **Примеры**

**Методы испытания**

Средний размер частиц определяют интерполяцией при 50% для кривой логарифмически нормального распределения кумулятивной массы порошка, классифицированного по размеру просеиванием с использованием массы порошка,

- 15 оставшегося на ситах следующих размеров (диаметры отверстий): 500 меш (28 микрон); 400 меш (37 микрон); 325 меш (44 микрона); 200 меш (75 микрон); 100 меш (150 микрон) и 70 меш (200 микрон).

Таблетки получают с использованием пресса для таблетирования и стандартного (11,1 мм) вогнутого инструмента с уровнем заполнения порошка и постоянным вертикальным 20 выдавливанием, обеспечивающим силу сдавливания. Характеристики таблеток, включая массу, толщину и плотность, представляют собой средние значения, полученные для 10 таблеток. Твердость таблеток определяют с использованием прибора Tablet Tester 6D (Dr Schleuniger Pharmatron Inc., Manchester NH). Время разрушения определяют как время, необходимое для полного разрушения шести таблеток, помещенных в корзину из 25 проволочной сетки и смоченных в ванне с деионизированной водой при 37°C, как описано в Disintegration in the Physical Test and Determinations section (701) of The United States Pharmacopeia, 25<sup>th</sup> edition, 2001, the United States Pharmacopeial Convention, Inc.

Степень полимеризации (DP), насыпную плотность, проводимость (IC), pH, содержание 30 водорастворимых веществ и остаток при воспламенении определяют в соответствии со стандартными способами испытаний, определенными в официальной монографии для микрокристаллической целлюлозы в Национальном фармакологическом справочнике (National Formulary, 20<sup>th</sup> edition, 2001, the United States Pharmacopeial Convention, Inc.).

**Пример 1**

Коммерчески доступную мягкую древесную массу с высоким содержанием альфа-35 целлюлозы сорта «для химической переработки» с DP примерно 1250 нарезают в форме кубиков для облегчения работы с материалом. Исходную смесь для экструдера, содержащую 46,6% древесной щепы (размером примерно 10 мм × 5 мм × 1 мм), 1,62% пероксида водорода (100% активн.) и воду до 100%, приготовливают объединением 35,83 кг щепы и водного раствора пероксида водорода, содержащего 3,4 кг пероксида водорода 40 технического сорта (35% активн.) и 35,83 кг воды, с последующим смешением в смесителе, оснащенном мешалкой с ленточной винтовой лопастью. Полученную смесь подают с массовой скоростью 45 кг/ч в двухшнековый экструдер Wenger TX-57 с совместно 45 вращающимися шнеками, имеющий четыре цилиндрические секции (длиной 12 дюймов каждая), снабженные рубашками, работающий со скоростью вращения вала 400 об/мин и температурным профилем рубашки вдоль секций 18°C/33°C/90°C/70°C без дополнительного введения пара при температуре на наконечнике для выгрузки 45°C. Время пребывания массы в аппарате составляет приблизительно 2 минуты. Устройство снабжено головкой с двумя полостями диаметром 2 мм каждая полость. Белый порошок равномерно под давлением выдувают из головки, и после сушки его DP равна 168.

50 Полученная деполимеризованная целлюлоза, выделенная из экструдера, является в основном неволокнистой и при исследовании под микроскопом в поляризованном свете водной дисперсии, содержащей от 1 до 2% твердых веществ, она по внешнему виду аналогична деполимеризованной целлюлозе, полученной традиционным кислотным

гидролизом. Образцы деполимеризованных целлюлозных материалов превращают в порошок распылительной сушкой или сушкой на поддоне с последующим измельчением. Деполимеризованную целлюлозу, полученную с использованием коммерческого кислотного гидролиза, используют в качестве контроля. При распылительной сушке образцы сушат в сушилке с распылителем марки Bower (3 фута) с температурой на входе 160°C и температурой на выходе 102°C. При сушке на поддоне образцы сушат в печи с атмосферным давлением в течение 24 часов при 50°C и затем измельчают, пропуская через сито 60 меш (240 мкм).

Высушенные деполимеризованные целлюлозные материалы анализируют для определения свойств, характеризующих качество таблетирования, таких как твердость и скорость разрушения таблеток, и для сравнения с коммерческими сортами микрокристаллической целлюлозы и порошкообразной целлюлозы.

Результаты приведены в таблице 1, представленной ниже.

Характеристика таблеток						Таблица 1
Образец	Средний размер частиц (микроны)	Масса таблетки (мг)	Толщина таблетки (мм)	Твердость таблетки (кгс)	Время разрушения (секунды)	
МКЦ, полученная пероксидной деполимеризацией целлюлозы						
Сушка распылением	40	450	6	7	60	
Сушка на поддоне - 240 мкм	140	400	6	1	13	
Сушка на поддоне - 240 мкм	140	400	5	8	150	
Сушка на поддоне - 240 мкм	140	400	4	13	300	
МКЦ, полученная кислотным гидролизом целлюлозы ("контроль")						
Распылительная сушка	40	475	6	12	1	
Коммерческая МКЦ						
AVICEL PH-105	20	350	5	1	300	
AVICEL PH-101	45	475	5	12	69	
AVICEL PH-102	80	450	6	11	42	
AVICEL PH-200	180	550	5	32	90	
Коммерческая порошкообразная целлюлоза						
Solka-Floc 40 NF	45	300	3	6	600	

Можно видеть, что характеристики таблеток, полученных из продукта примера 1, близки к свойствам таблеток, изготовленных из коммерческой МКЦ.

### Пример 2

Дополнительно деполимеризованную целлюлозу получают в двух опытах с использованием экструзионной системы примера 1 и исходной смеси для экструдера, содержащей 55% древесной щепы, 0,96% пероксида водорода (100% активного) и воду до 100%, приготовленной объединением 24,95 кг щепы и водного раствора пероксида, содержащего 1,18 кг пероксида водорода технического сорта (35% активн.) и 19,23 кг воды с последующим смешением в смесителе, оснащенном мешалкой с ленточной винтовой лопастью. Исходную смесь подают с массовой скоростью 50 кг/ч в двухшнековый экструдер Wenger TX-57. Экструдер работает со скоростью вращения вала 500 об/мин и температурными профилями 50°C/80°C/100°C/105°C и 60°C/80°C/100°C/105°C соответственно, с введением 16 кг/ч и 17 кг/ч пара, соответственно в секции корпуса, соответственно, с температурой на головке выгрузки 45°C и давлением выгрузки 3 бара на входе в головку. Белый порошок, равномерно под давлением выгружаемый из головки экструдера, имеет DP после сушки менее чем 200.

Образцы продукта деполимеризации целлюлозы из этих двух опытных экструдеров объединяют и подвергают дополнительной технологической обработке для оценки влияния альтернативных условий сушки. Микрокристаллическую целлюлозу, полученную методом деполимеризации целлюлозной массы с пероксидом водорода, и микрокристаллическую целлюлозу, полученную кислотным гидролизом целлюлозной массы («контроль»), сушат с использованием следующих способов: (1) распылительная сушка (SD) в виде суспензии с

температурой на входе 160°C и температурой на выходе 102°C; (2) сушка на поддоне в течение 24 часов с последующим измельчением и просеиванием для получения образца с размером частиц менее (240 мкм) 60 меш (240 мкм); (3) сушка в потоке горячего воздуха (флэш-сушка) и измельчение для получения образца с размером частиц менее 60 меш (240 мкм).

Физические характеристики образцов микрокристаллической целлюлозы, полученной пероксидной деполимеризацией (примеры 1 и 2), в сравнении с контрольной микрокристаллической целлюлозой, полученной традиционным кислотным гидролизом, представлены в таблице 2.

Общие физические характеристики								Таблица 2	
	Номер образца	Описание	Средний размер частиц (микроны)	Насыпной вес (г/см <sup>3</sup> )	DP	pH	IC	% водорастворимого вещества	% остатка при воспламенении
10	1 - пример 1	Bowen SD (3 фута)	35	0,32	168	2,5	620	2,81	0,24
	2 - пример 2	Bowen SD (3 фута)	30	0,32	187	4,8	275	0,97	0,12
15	3 - пример 2	Bowen SD (8 футов)	35	0,32	184	5,0	320	0,97	0,15
	4 - пример 2	сушка на поддоне / измельчение	70	0,32	185	2,8	290	2,13	0,15
20	5 - пример 2	флэш-сушка / измельчение	95	0,32	194	2,8	263	1,31	0,06
	6 - контроль	Bowen SD (3 фута)	35	0,36	218	6,0	51	0,16	0,03
25	7 - контроль	Bowen SD (8 футов)	45	0,36	220	4,9	85	0,21	0,02
	8 - контроль	сушка на поддоне / измельчение	45	0,55	200	3,1	135	0,28	0,05
30	9 - контроль	сушка на поддоне / измельчение	100	0,52	258	3,1	114	0,20	0,05
	10 - контроль	флэш-сушка / измельчение	40	0,45	NT	3,1	135	NT	NT
35	11 - контроль	флэш-сушка / измельчение	95	0,52	NT	3,1	99	NT	NT

«NT» - не испытывался.

Из таблицы 2 видно, что DP МКЦ, полученной более благоприятным для окружающей среды способом деполимеризации целлюлозы с использованием пероксида водорода по данному изобретению, сравнима с DP МКЦ, полученной традиционным кислотным гидролизом. Традиционные стадии обработки, такие как экстракция, промывка, изменение значения pH и т.д., могут использоваться для регулирования физических характеристик микрокристаллической целлюлозы - чистоты, pH и т.д., с использованием методов, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники.

### Пример 3

Коммерчески доступную мягкую древесную массу с высоким содержанием альфа-целлюлозы сорта «для химической переработки» нарезают в форме кубиков для облегчения работы с материалом. Исходную смесь для экструдера, содержащую 50% древесной щепы (размером примерно 10 мм × 5 мм × 1 мм), 7% пероксида водорода (100% активн.) и воду до 100%, приготавливают объединением 50 кг щепы и водного раствора пероксида водорода, содержащего 3,4 кг пероксида водорода технического сорта (35% активн.) и 28,2 кг воды, с последующим смешением в смесителе, оснащенном мешалкой с ленточной винтовой лопастью. Полученную смесь подают со скоростью 62 кг/ч в двухшnekовый экструдер Wenger TX-57 с совместно врачающимися шнеками, имеющий четыре цилиндрические секции (длиной 12 дюймов (30,5 см) каждая), снабженные рубашками, работающий при скорости вращения вала 450 об/мин с температурным профилем рубашки вдоль секций 80°C/98°C/144°C/137°C без дополнительного введения пара и температуре на выходе 82-92°C. Время пребывания массы в аппарате составляет приблизительно 2 минуты. Аппарат работает без головки на отверстии выгрузки продукта.

Влажную целлюлозную массу, выгружаемую из экструдера, собирают в крытый контейнер и дают реакции продолжаться. Температура массы продолжает возрастать до конечной температуры примерно 109°C. Общее время после выхода из экструдера

составляет примерно 15 минут.

Полученная деполимеризованная целлюлоза, выделенная из экструдера, является в основном неволокнистой и по внешнему виду аналогична деполимеризованной целлюлозе, полученной традиционным кислотным гидролизом, при исследовании под микроскопом в поляризованном свете водной дисперсии, содержащей от 1 до 2% твердых веществ. Конечный продукт деполимеризованной целлюлозы имеет DP 116, тогда как исходная целлюлозная масса имела DP приблизительно 1250.

#### Пример 4

Влажный продукт примера 3 подают в одночервячный экструдер Wenger X85,

10 снабженный 5 цилиндрическими секциями и устройством для ввода пара и воды. Экструдер работает при скорости вращения вала 500 об/мин и скорости выгрузки 210 кг/ч через единственный полый дроссельный мундштук. Давление в мундштуке составляет 1379 кПа (200 фунт./кв. дюйм). Содержание влаги в исходном сырье равно 25,5% (мас.). Содержание влаги в продукте в зоне выгрузки равно 45,1% (мас.).

15 Материал, выгружаемый из экструдера, транспортируют с помощью воздуха в барабаны. Степень деполимеризации (DP) полученного продукта деполимеризованной целлюлозы равна 113.

#### Пример 5

Материал, полученный в примерах 3 и 4, промывают деионизированной водой с

20 использованием центрифуги с корзиной диаметром 18 дюймов (45,7 см), вращающейся со скоростью 1160 об/мин. Характеристики процесса промывки показаны в представленной ниже таблице 3.

Таблица 3

Образец ID	Содержание твердых веществ в образце до промывки	Масса образца до промывки, кг	Объем промывной воды, л	Масса образца после промывки, кг	Содержание твердых веществ в образце после промывки, мас.%
3W (из прим. 3)	80	19,05	132	45,8	33
4W (из прим. 4)	55	54,4	102	73,48	40

25 Промытые материалы объединяют с 15% (мас. из расчета на сухое основание) натрийкарбоксиметилцеллюлозы сорта 7MF (Hercules Inc., Wilmington DE) в смесителе (Hobart). Смесь целлюлозы/МКЦ после этого подвергают механическому истиранию в экструдере с высоким усилием сдвига для получения целлюлозы с коллоидным размером частиц менее 0,2 микрона. После этого полученные образцы сушат распылительной сушкой или сушкой на поддоне и измельчают для испытания. В таблице 4 представлены характеристики высушенных материалов после истирания в сравнении с обычным коммерческим продуктом, полученным из мягкой древесной массы деполимеризацией кислотным гидролизом, и контрольным образцом, полученным из твердой древесной массы с высоким содержанием альфа-целлюлозы сорта «для химической переработки»,

30 деполимеризованной кислотным гидролизом. Как видно, материалы, полученные способом данного изобретения, показывают свойства, близкие к свойствам контрольного образца, полученного более дорогим и более трудоемким способом. Содержание коллоидных частиц (т.е. масса частиц размером менее 0,2 микрона в процентах) определяют центрифугированием со скоростью 8250 об/мин с последующим гравиметрическим

35 анализом высушенного супернатантного продукта.

40

45

Таблица 4

	Образцы распылительной сушки				Образцы сушки на поддоне		
	Коммерческий продукт (обычный)	Контроль	3W истирание	4W истирание	Контроль	3W истирание	4W истирание
Фракция порошка на сите (мас.%) + 200 меш (74 мкм)		10	2,5	2,3	50	48	41
Фракция порошка на сите (мас.%) + 325 меш (44 мкм)		10	8,4	0,7	70	76	74
Содержание частиц коллоидного размера менее 0,2 микрон, мас.%	35	75,6	57,7	67,7	67,8	61,1	60,7

## Формула изобретения

1. Способ получения микрокристаллической целлюлозы, включающий обработку с высоким усилием сдвига при повышенной температуре реакционной смеси, включающей целлюлозный материал, соединение, содержащее активный кислород, и воду, в течение периода времени, эффективного для деполимеризации целлюлозного материала до средней степени полимеризации 400 или менее.
2. Способ получения микрокристаллической целлюлозы, включающий обработку с высоким усилием сдвига в экструзионной системе при повышенной температуре реакционной смеси, включающей целлюлозный материал, соединение, содержащее активный кислород, и воду, в течение периода времени, эффективного для деполимеризации целлюлозного материала, где давление на выходе продукта находится в интервале примерно от 137,9 до 10342,1 кПа.
3. Способ получения микрокристаллической целлюлозы, включающий обработку с высоким усилием сдвига в экструзионной системе при повышенной температуре реакционной смеси, включающей целлюлозный материал, соединение, содержащее активный кислород, и воду, в течение периода времени, эффективного для деполимеризации целлюлозного материала, где значение pH реакционной смеси в процессе экструзии находится в интервале примерно от 8 до 2.
4. Способ по любому из пп.1-3, где соединение, содержащее активный кислород, представляет собой пероксид водорода, и реакционную смесь подвергают обработке с высоким усилием сдвига в экструзионной системе, включающей в себя цилиндр и отверстие для выгрузки продукта.
5. Способ по п.4, где повышенная температура в процессе обработки с высоким усилием сдвига составляет, по меньшей мере, примерно 40°C при измерении на цилиндре.
6. Способ по п.4, где повышенная температура в процессе обработки с высоким усилием сдвига составляет, по меньшей мере, примерно от 40°C до 160°C при измерении на цилиндре.
7. Способ по п.4, где повышенная температура в процессе обработки с высоким усилием сдвига составляет, по меньшей мере, примерно от 50°C до 110°C при измерении на цилиндре.
8. Способ по п.4, где повышенная температура в процессе обработки с высоким усилием сдвига составляет, по меньшей мере, примерно от 90°C до 105°C при измерении на цилиндре.
9. Способ по п.1 или 3, где давление на выходе продукта находится в интервале примерно от 137,9 до 10342,1 кПа.
10. Способ по п.4, где пероксид водорода находится в водном растворе и смешивается с целлюлозным материалом перед введением целлюлозного материала в экструзионную систему.
11. Способ по п.4, где пероксид водорода находится в водном растворе и вводится в экструзионную систему после введения целлюлозного материала.
12. Способ по п.10, где целлюлозный материал включает в себя технологически переработанную измельченную целлюлозу, целлюлозу сорта «для химической переработки», очищенную целлюлозу или сухую целлюлозу в форме листа или в измельченной форме.
13. Способ по п.11, где целлюлозный материал включает в себя технологически переработанную измельченную целлюлозу, целлюлозу сорта «для химической переработки», очищенную целлюлозу или сухую целлюлозу в форме листа или в измельченной форме.
14. Способ по п.4, где экструзионная система включает в себя двухшнековый экструдер.
15. Способ по п.4, где экструзионная система включает в себя двухшнековый экструдер, целлюлозный материал составляет от примерно 30% до примерно 50% массы реакционной смеси, пероксид водорода составляет от примерно 0,1% до примерно 10%

массы реакционной смеси в расчете на 100% активного пероксида водорода.

16. Способ по п.1, где значение рН реакционной смеси в процессе экструзии находится в интервале примерно от 8 до 2.

17. Способ по п.2, где значение рН реакционной смеси в процессе экструзии находится в интервале примерно от 8 до 2.

18. Способ по п.15, где экструзия является непрерывным процессом и время пребывания составляет 15 мин или менее.

19. Способ по п.15, где экструзия является непрерывным процессом и время пребывания составляет 5 мин или менее.

10 20. Способ по п.4, где реакционная смесь включает добавку, добавленную до, во время или после обработки с высоким усилием сдвига.

21. Способ по п.20, где добавка выбрана из целлюлозы, отличной от целлюлозного материала реакционной смеси, химически модифицированной целлюлозы, экстракта морских водорослей, природной смолы, белка, синтетического гидроколлоида, крахмалов, 15 модифицированных крахмалов, декстринов, сахаров, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, солей и любых смесей указанных двух или более веществ.

22. Способ по любому из пп.1-3, где продукт подвергают одной или нескольким стадиям обработки, выбранным из промывки, экстракции, изменения рН, истирания, фильтрования, просеивания и сушки до порошкообразного состояния.

20 23. Способ по любому из пп.1-3, где стадии обработки включают промывку, истирание до размера коллоидных частиц и сушку до порошкообразного состояния.

24. Микрокристаллическая целлюлоза, полученная способом по пп.1-23.

25 25. Способ по любому из пп.1-3, 5-8 и 10-21, где после обработки с высоким усилием сдвига реакционную смесь выдерживают в течение периода времени, эффективного для дополнительной деполимеризации целлюлозного материала.

26. Способ по п.4, где после обработки с высоким усилием сдвига реакционную смесь выдерживают в течение периода времени, эффективного для дополнительной деполимеризации целлюлозного материала.

27. Способ по п.9, где после обработки с высоким усилием сдвига реакционную смесь 30 выдерживают в течение периода времени, эффективного для дополнительной деполимеризации целлюлозного материала.

28. Способ по п.22, где после обработки с высоким усилием сдвига реакционную смесь выдерживают в течение периода времени, эффективного для дополнительной деполимеризации целлюлозного материала.

35 29. Способ по п.23, где после обработки с высоким усилием сдвига реакционную смесь выдерживают в течение периода времени, эффективного для дополнительной деполимеризации целлюлозного материала.

30. Способ по п.23, где стадией обработки является истирание.

31. Способ по п.30, где материал объединяют с добавкой, выбранной из целлюлозы, 40 отличной от целлюлозного материала реакционной смеси, химически модифицированной целлюлозы, экстракта морских водорослей, природной смолы, синтетического гидроколлоида, крахмалов, модифицированных крахмалов, декстринов, сахаров, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, солей и любых смесей данных двух или более добавок, и данную объединенную комбинацию материалов растирают.

45 32. Способ по п.30, где добавка представляет собой карбоксиметилцеллюлозу.