



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232439

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 08 B 15/02

(22) Přihlášeno 26 07 82
(21) (PV 5641-82)

(40) Zveřejněno 18 06 84

(45) Vydáno 15 07 86

(75)

Autor vynálezu

BLAŽÍČEK IVAN ing., BRNO, LANGR STANISLAV ing., PARDUBICE

(54) Způsob výroby práškové mikrokrytalické oxycelulózy

Při způsobu podle vynálezu se celulózový materiál, zejména ve formě vláken, například líntrů, pomocí řízené heterogenní hydrolýzy ve vroucí 0,5N až 4,5N kyselině dusičné jednak zbaví amorfního podílu a jednak se přemění v prášek, načež se reakční směs ochladí a pak se z ní oddělí prášková mikrokrytalická celulóza, která se ve vlhkém stavu oxiduje aktivací v kyselině dusičné, potom se zahustí odstředěním a vloží do hermeticky uzavíratelného míšiče, kde se k ní za míchání přidává vodný roztok alkalického dusitanu a po skončení reakce, trvající 6 až 12 hodin, se reakční směs ochladí, projde operací kyselého praní a pak se upravuje podle účelu použití konečného výrobku, například se odvodňuje, drtí, převádí z kyselé formy na sůl oxycelulózy, suší, adjustuje a případně sterilizuje.

Způsob výroby práškové mikrokrytalické oxycelulózy, případně jejích solí, lze využít ve zdravotnictví jako hemostatikum, nebo pro technické účely, například pro chromatografické kolony, pro filtraci vína či ovocných šťáv, nebo jako selektivní iontoměnič.

Vynález se týká způsobu výroby práškové mikrokryсталické oxycelulózy, případně jejích solí, určené k použití zejména jako hemostatikum ve zdravotnictví, nebo pro technické účely, například pro chromatografické kolony nebo pro filtraci vína či ovocných šťáv.

Prášková oxycelulóza se zhotovuje drcením či mletím oxidovaného celulózového vláknitého materiálu buď za mokra, například v papírenském holandru nebo Jordanově mlýně, anebo za sucha v mlýnech různé konstrukce. Mletí za mokra se musí provádět ve vodně-alkoholickém či vodně-acetonickém roztoku, neboť s rostoucím stupněm mletí roste i rozpustnost oxycelulózy nebo její vápenaté soli ve vodě až na 50 % hmotnostních. Mletí za sucha vyžaduje speciální mlýny a vlastní proces mletí je provázen nežádoucím růstem teploty, jejímž působením dochází ke zhoršení chemické stability preparátu. K dosažení vysoké jemnosti práškové celulózy je nutné velmi intenzivní a dlouhé mletí, které je energeticky náročné, případně se musí navíc provádět frakcionace částic podle velikosti.

Drcení čerstvé vláknité oxycelulózy však činí potíže, proto postup podle US patentu č. 3,122 479 používá k drcení částečně chemicky degradovanou oxycelulózu, která je křehká, a proto se lépe drtí. Chemická degradace je však časově náročná a nedochází u ní jen ke křehnutí oxycelulózy, nýbrž i k jejímu žloutnutí, dekarboxylaci a snižování fyziologické aktivity. Tímto postupem nelze vytvořit částice o velikosti pod 100 mikrometrů.

Je také známo vyrábět práškovou oxycelulózu tak, že se mechanickým drcením nebo kyselou heterogenní hydrolýzou celulózy s nativní strukturou vytvoří prášková, respektive mikrokryсталická celulóza, která se nejprve vysuší a potom se oxiduje. Tato oxidace, popsaná A. M. Belfortem a R. B. Wortzem v Industrial & Engineering Chemistry, Product Research Development, 1966, Vol. 5, No 1, 41 až 46, se provádí plynným kysličníkem dusičitým či jeho roztokem v tetrachlormetanu. Nevýhodou oxidace suché mikrokryсталické celulózy je její nízká reaktivita vyvolaná makromolekulami uspořádanými do mikrokryсталů.

Tato struktura znesnadňuje pronikání reakčního činidla a zpomaluje reakční rychlost. Právě popisovaným postupem, při použití mikrokryсталické celulózy a kysličníku dusičitého v poměru 1:1, se dosáhlo po 6 hodinách stupně substituce 0,23, to je přibližně 6 % COOH, a po 21 hodinách se dosáhlo stupně oxidace 0,43, to je kolem 11 % COOH. Takto vyrobená prášková oxycelulóza s nízkým stupněm oxidace není vhodná k použití v medicínské praxi. Další nevýhodou tohoto postupu je poměrně vysoká cena výchozí práškové celulózy v důsledku její technologie výroby, jež vyžaduje jednak materiál odolný vůči vroucí zředěné kyselině chlorovodíkové a jednak zvýšenou potřebu energie, protože se musí zařadit mezioperace sušení.

Podobného výsledku se dosáhne postupem podle US patentu č. 3,111 513, při němž se oxidace provádí při poměru mikrokryсталické celulózy a kysličníku dusičitého 1:3 a po 2 1/4 hod. se dosáhne 3,5 % COOH, po 17 1/4 hod. 7,8 % COOH a po 40 hod. 12,2 % COOH. Z toho vyplývá, že kinetika oxidace mikrokryсталické celulózy za uvedených podmínek je velmi pomalá a k dosažení substitučního stupně okolo 0,5 je nutné prodloužit dobu reakce na několik desítek hodin.

Podle čs. AO č. 185 366 se prášková oxycelulóza nebo její soli, určená k použití jako hemostatikum, vyrobí tak, že se po radiačním ozáření mele za mokra nebo za sucha oxycelulóza připravená oxidací celulózového materiálu v oxidační lázni obsahující směs kyseliny dusičné a tepelně flegmatizovaného dusitanu sodného. Mokré nebo suché mletí trvá řadu hodin, je energeticky náročné, zvyšuje se při něm nebezpečí znečištění konečného výrobku těžkými kovy a dává prášek o velikosti částic několik set mikrometrů, což je poměrně hrubý prášek, který omezuje možnost použití výrobku, například není vhodný pro aerosolové tlakové balení. Při suchém mletí navíc hrozí při určitých koncentracích oxycelulózového prášku se vzduchem nebezpečí výbuchu, proto je nutné dodržovat přísné bezpečnostní předpisy.

Konečně je známý způsob výroby práškové oxidované celulózy, případně jejích solí, který vychází z postupu podle právě zmíněného čs. AO č. 185 366 a při něm se na celulózový

materiál, zejména ve formě vláken, například líntrů, působí oxidační lázni sestávající ze směsi kyseliny dusičné a alkalického dusitanu flegmatizovaného tepelnou expozicí, načež se alespoň částečně vypraná oxycelulóza se zachovalou nativní strukturou přetváří v oxycelulózu ve formě agregátů s mikrokryсталickou strukturou pomocí řízené heterogenní kyselé hydrolýzy v prostředí vroucím 7 až 60 minut a obsahujícím 1N až 3N kyselinu dusičnou ulpělou na oxycelulóze z oxidační lázně.

Pak následuje úprava podle účelu použití konečného výrobku, například se oxycelulóza pere, odvodňuje, suší, adjustuje, a případně sterilizuje. Je však také možné provést po hydrolýze nejprve drcení agregátů, nebo provést agregáty z kyselé formy na sůl oxycelulózy a případně tuto drtit a teprve potom přistoupit k výše zmíněné běžné úpravě. Je zřejmé, že tento způsob přináší řadu výhod proti způsobu podle uvedeného čs. AO č. 185 366, a to především použití kyseliny dusičné jak pro oxidaci, tak i pro řízenou heterogenní kyselou hydrolýzu, která se provádí na nesušeném, to je vlhkém oxidovaném produktu.

Přece však tento způsob má několik nevýhod. Je to dlouhá, 24 až 28 hodin trvající doba oxidace, značné množství odpadních vod z operace praní, vznik přebytku oxidační lázně v důsledku oživování této lázně přidáváním koncentrované kyseliny dusičné, únik plyných zplodin reakce z otevřeného oxidátoru do okolí a konečně nutnost udržovat konstantní teplotu oxidační lázně.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby práškové mikrokryсталické oxycelulózy, případně jejích solí, při němž se celulózový materiál oxiduje kyselinou dusičnou a alkalickým dusitanem, načež se oxidovaný celulózový materiál upravuje podle účelu použití konečného výrobku a podstata tohoto způsobu spočívá podle vynálezu v tom, že celulózový materiál, zejména ve formě vláken, například líntrů, se pomocí řízené heterogenní hydrolýzy ve vroucí 0,5N až 4,5N kyselině dusičné jednak zbaví amorfního podílu a jednak se přemění v prášek, načež se reakční směs ochladí a pak se z ní oddělí prášková mikrokryсталická celulóza, která se ve vlhkém stavu oxiduje aktivací v kyselině dusičné, potom se zahustí odstředěním a vloží do hermeticky uzavíratelného mísiče, kde se k ní za míchání přidává vodný roztok alkalického dusitanu, například sodného, a po zkoušení reakce, trvající 6 až 12 hodin, se reakční směs ochladí, projde operací kyselého praní a dodatečnou úpravou, například se odvodňuje, drtí, přivádí z kyselé formy na sůl oxycelulózy, suší, adjustuje a případně sterilizuje.

Po operaci kyselého praní ve směsi vody s alkoholem, například etanolem či izopropanolem, anebo vody s ketonem, například acetonem, která se opakuje, například dvakrát či třikrát střídavě s odstředěním, se oxidovaný produkt může převést neutralizací, například pomocí ekvimolární směsi chloridu a octanu vápenatého, sodného nebo amonného na sůl karboxycelulózy, s výhodou na sůl vápenatou, sodnou nebo amonnou.

K novým a významným znakům způsobu podle vynálezu patří:

Aktivace mikrokryсталické celulózy její dispergací v 60 až 65 % kyselině dusičné při pokojové teplotě po dobu 15 až 20 minut.

Zahuštění materiálu odstředěním na obsah 40 až 60 % hmot. sušiny, čímž se zmenší objem produktu a umožní technologie zpracování materiálu v kašovitém stavu.

Oxidace aktivované zahuštěné mikrokryсталické celulózy v uzavřeném mísiči přidáním vodného roztoku 22 až 26 % dusitanu alkalického kovu za stálého míchání.

Výrazné zkrácení reakční doby na 6 až 12 hodin podle požadovaného stupně substituce, což je čtvrtina až polovina doby u výše popsaných způsobů, protože reakce probíhá při mírně zvýšené teplotě, 35 až 40 °C, a při mírně zvýšeném tlaku, 0,15 až 0,2 MPa.

Podstata vynálezu lépe vynikne z popisu příkladů jeho provádění.

P ř í k l a d 1

Do skleněného reaktoru o objemu 150 l, opatřeného topným hadem, zpětným chladičem a míchadlem, se napustí 120 l 1,5N kyseliny dusičné, která se pak uvede do varu.

Do vroucí kyseliny se postupně dává 0,5 kg bavlněných líntrů vzduchoduchých s obsahem 5 až 7 % vlhkosti. Vznikající disperze je zprvu hustá až kašovitá, během několika minut však řídne a stane se snadno pohyblivou. Disperzi se stále míchá, aby nedošlo k utajení varu. Po 15 minutách varu, kdy líntry jsou již rozpadlé v prášek, se vypne ohřev i míchání a mikrokrystalická celulóza se separuje v odstředivce nebo na nuči, přičemž separační zařízení je opatřeno hustou filtrační plachetkou. Zbytková vláhla v materiálu činí podle intenzity separace 40 až 50 % a výtěžnost reakce je kolem 7,1 kg sušiny, což je 12 až 14 kg vlhké mikrokrystalické celulózy.

Pak následuje aktivace materiálu: Ve skleněném reaktoru se disperguje mikrokrystalická celulóza v 60 až 65 % kyselině dusičné při hydromodulu 1:4 až 1:6, zde 1:5, teplotě 15 až 20 °C, po dobu 15 až 20 minut. Aktivovaná mikrokrystalická celulóza se zahustí odstředěním na obsah 40 až 60, zde 50 % hmotnostních sušiny.

Takto připravená, kyselinou dusičnou aktivovaná mikrokrystalická celulóza se vloží do hermeticky uzavíratelného mísiče a za stálého míchání se k ní přidává vodný roztok dusitanu sodného o koncentraci 22 až 26, zde 24 % hmotnostních. Množství přidaného dusitanu sodného je vzhledem k mikrokrystalické celulóze v poměru 1:20 až 1:10 hmot. dílů, zde 1:15. Teplota kašovitého materiálu se vlivem exotermické reakce zvýší na 35 až 40 °C a současně se zvýší tlak na 0,15 až 0,2 MPa. Během reakce se občas promíchá kašovitý materiál.

Po 6 až 12, zde 10 hodinách reakce se reakční směs ochladí, mísič se odvětrá, nitrozní plyny se odsejí přes alkalickou absorpci a obsah mísiče se převede do pračky opatřené míchadlem, kde se provede kyselé praní oxidovaného materiálu. Pracím roztokem je směs alkoholu, zde etanolu, s vodou v poměru 1:1 až 1:2 hmot. dílů při hydromodulu 1:3 až 1:6, zde 1:5. Místo etanolu lze použít izopropylanolu nebo ketonu, například acetonu s vodou v uvedeném poměru. Praní se opakuje 2 až 3krát střídavě s odstředováním.

Nakonec se preparát odvodní koncentrovaným etanolem nebo acetonem a pak se suší ve fluidní nebo jiné vhodné sušárně. Konečným výrobkem je oxidovaná prášková mikrokrystalická celulóza o velikosti částic převážně nad 100 mikrometrů, která je vhodná pro lékařské účely jako hemostatikum, nebo pro technické účely, například pro chromatografické kolony nebo pro filtraci vína či ovocných šťáv.

P ř í k l a d 2

Materiál, připravený podle příkladu 1, se po skončení oxidace a po vyprání oxidační směsí převede neutralizací na vápenatou sůl. Reakce probíhá v pračce v kašovité disperzi, kde vypraná oxidovaná mikrokrystalická celulóza se disperguje v neutralizačním roztoku obsahujícím ekvimolární směs chloridu vápenatého a octanu vápenatého v poměru 1:10 až 1:15, zde 1:12. Po dispergaci se stanoví pH a za intenzivního míchání se opatrně přidává vápenaté mléko, to je roztok hydroxidu vápenatého ve vodě, až do ustálení hodnoty pH v rozmezí 6,2 až 6,4.

Potom se v odstředivce separuje vápenatá sůl oxidované mikrokrystalické celulózy od neutralizačního roztoku, který se vrací k regeneraci. Produkt se pak opakovanou dispergací s vodou a separací v odstředivce nebo na nuči vypere až do vymizení reakce na volné vápenaté ionty; obvykle postačí opakovat tyto operace dvakrát až třikrát.

Vypraná vápenatá sůl se důkladně odstředí a pak se odvodní převedením do kašovité formy v acetonu nebo izopropylalkoholu a znovu se odstředí. Cyklus se opakuje ještě jednou, aby obsah vody v produktu před sušením byl minimální.

Sušení se provede obvyklým způsobem v teplovzdušné fluidní sušárně. Získaný produkt o velikosti částic převážně nad 100 mikrometrů se pak balí a sterilizuje, zde pomocí gama-záření. Výrobek je vhodný k použití jako práškové hemostatikum.

P ř í k l a d 3

Materiál připravený podle příkladu 1, se po skončení oxidace a po vyprání zbytků oxidační lázně disperguje do směsi vody a acetonu v poměru 1:1 s obsahem sušiny 22 až 25 % hmot. a vytvořená kašovitá disperze se drtí průchodem zubovým mlýnem. Lze však použít i jiného vhodného mlýnu. Pak se provede separace, odvodnění jako v příkladě 2, a nakonec se materiál suší ve fluidní nebo jiné vhodné sušárně.

Takto zhotovený jemný prášek mikrokrytalické oxycelulózy obsahuje 78 % hmot. částic o velikosti pod 40 mikrometrů a 22 % hmot. částic o velikosti 40 až 45 mikrometrů a je vhodný pro stejný účel použití jako výrobek podle příkladu 1.

P ř í k l a d 4

Materiál, připravený podle příkladu 2, se po neutrálním praní disperguje ve směsi vody a izopropylalkoholu v poměru 1:1 a obsahem sušiny 16 až 18 % hmot. a vytvořená disperze se drtí průchodem korundovým diskovým mlýnem. Rozdrcená oxidovaná celulóza se potom separuje a odvodňuje jako v příkladě 2 a takto získaný jemně pomletý prášek mikrokrytalické oxycelulózy se suší prosáváním vzduchu teplého 35 °C.

Výrobek, obsahující 86 % hmot. částic o velikosti pod 35 mikrometrů a 14 % hmot. částic o velikosti 35 až 40 mikrometrů, je pro svou jemnost vhodný jako hemostatikum ve formě aerosolového tlakového balení.

P ř í k l a d 5

Sůl práškové mikrokrytalické oxycelulózy se vyrobí postupem podle příkladu 2 s tím rozdílem, že se jako neutralizačního činidla použije koncentrovaný roztok octanu sodného nebo amonného. Výsledným výrobkem je sodná nebo amonná sůl monokarboxylcelulózy.

Z dosud napsaného lze poznat, že hlavní výhody, které předložený vynález přináší v porovnání se současným stavem, jsou tyto:

Oxidace nesusušeného, to je mokrého hydrolyzovaného celulózového materiálu, čímž se jednak uchová jeho vysoká reaktivita a jednak se umožní oxidovat mikrokrytalickou celulózu s vysokým obsahem karboxylových skupin.

Použití minimálního množství kyseliny dusičné k provedení oxidace. Poměr kyseliny dusičné k mikrokrytalické celulóze je 1:1.

Výrazné zkrácení reakční doby na 6 až 12 hodin podle požadovaného stupně substituce.

Vzhledem k výhodě uvedené v bodě 2 odpadá regenerace kyseliny dusičné, čímž se zjednodušuje technologický postup.

Minimální množství odpadních vod a zabránění úniku plynných zplodin reakce do okolí.

Snížení ztráty oxidační směsi přibližně o 80 % proti separaci odkepáváním, používaným u známého způsobu, kde oxidovaná plynová zadržuje asi 4 až 5 kg oxidační směsi na 1 kg materiálu.

Použití celulózy s průměrným polymeračním stupněm o hodnotě příznivé z hlediska fyziologické sorpce, to je 250 až 400.

Odstranění ruční práce při manipulaci s materiálem, který je ve formě disperze, s níž lze zacházet jako s kapalinou.

Prášková mikrokryсталická oxycelulóza podle vynálezu je určena především pro zdravotnictví jako hemostatikum ve formě prášku, past, vazelín a čípků. Lze ji však použít i pro technické účely, například pro chromatografické kolony, pro filtraci vína či ovocných šťáv nebo jako selektivní iontoměnič.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby práškové mikrokryсталické oxycelulózy, případně jejích solí, při němž se celulózový materiál oxiduje kyselinou dusičnou a alkalickým dusitanem, načež se oxidovaný celulózový materiál upravuje podle účelu použití konečného výrobku, vyznačený tím, že celulózový materiál, zejména ve formě vláken, například líntrů, se pomocí řízené heterogenní hydrolázy ve vroucí 0,5N až 4,5N kyselině dusičné jednak zbaví amorfního podílu a jednak se přemění v prášek, načež se reakční směs ochladí a pak se z ní oddělí prášková mikrokryсталická celulóza, která se ve vlhkém stavu oxiduje aktivací v kyselině dusičné, potom se zahustí odstředěním a vloží do hermeticky uzavíratelného mísiče, kde se k ní za míchání přidává vodný roztok alkalického dusitanu, například sodného, a po skončení reakce, trvající 6 až 12 hodin, se reakční směs ochladí, projde operací kyselého praní a dodatečnou úpravou, například se odvodňuje, drtí, převádí z kyselé formy na sůl oxycelulózy, suší, adjustuje, sterilizuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že po operaci kyselého praní ve směsi vody s alkoholem, například etanolem či izopropanolem, anebo vody s ketonem, například acetonem, která se opakuje, například dvakrát či třikrát střídavě s odstředováním, se oxidovaný produkt přivede neutralizací, například pomocí ekvimolární směsi chloridu a octanu vápenatého, sodného nebo amonného na sůl karboxycelulózy, s výhodou na sůl vápenatou, sodnou nebo amonnou.