



(51) МПК
A61K 47/36 (2006.01)
B01J 20/24 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015125829/15, 29.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.06.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.06.2015

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Петрова Ю.С. Физико-химические свойства и аналитическое применение сульфозилированного хитозана для определения меди и серебра / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / 2014, 24 с.. КС Ofokansi et al. Formulation and Evaluation of Glutaraldehyde-Crosslinked. Chitosan Microparticles for the Delivery of (см. прод.)

Адрес для переписки:

620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/
 ул. Академическая, 20, Начальнику патентного
 отдела Н.П. Туговой

(72) Автор(ы):

Пестов Александр Викторович (RU),
 Братская Светлана Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ СШИТОГО ХИТОЗАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области полимерных материалов, а именно к способу получения гранул сшитого хитозана, который включает сшивание хитозана глутаровым альдегидом с использованием раствора соляной кислоты, содержащего глутаровый альдегид, при мольном соотношении хитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид, равном 1:(0,5-1,0):(0,1-1,0),

а затем экструзивное формирование геля в виде нитей, которые механически нарезают на гранулы и сушат при температуре 40-70°C в течение 1-2 часов. Изобретение обеспечивает снижение в способе количеств кислоты, глутарового альдегида и осаждающих веществ, а также возможность получения гранул хитозана контролируемого размера. 6 пр.

(56) (продолжение):

Ibuprofen / Tropical Journal of Pharmaceutical Research February, 2013, Vol.12, N1, pages 19-25. RU 2172325 C2, 20.08.2001. RU 2094117 C1, 27.10.1997. US 6752938 B2, 22.06.2004.

RU 2 590 982 C1

RU 2 590 982 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 590 982**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 47/36 (2006.01)
B01J 20/24 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2015125829/15, 29.06.2015**

(24) Effective date for property rights:
29.06.2015

Priority:

(22) Date of filing: **29.06.2015**

(45) Date of publication: **10.07.2016** Bull. № 19

Mail address:

**620990, g. Ekaterinburg, ul. S. Kovalevskoj, 22/ ul.
Akademicheskaja, 20, Nachalniku patentnogo otdela
N.P. Tugovoj**

(72) Inventor(s):

**Pestov Aleksandr Viktorovich (RU),
Bratskaya Svetlana YUrevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Institut organicheskogo
sinteza im. I.YA. Postovskogo Uralskogo
otdeleniya Rossijskoj akademii nauk (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Institut khimii
Dalnevostochnogo otdeleniya Rossijskoj
akademii nauk (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING GRANULES OF CROSS-LINKED CHITOSAN**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to polymer materials and specifically to a method of producing granules of cross-linked chitosan, which involves cross-linking chitosan with glutaric aldehyde using hydrochloric acid solution containing glutaric aldehyde, with molar ratio of chitosan:hydrochloric acid:glutaric aldehyde, equal to 1:(0.5-1.0):(0.1-1.0), and then

extrusion moulding gel in form of threads, which are mechanically cut into granules and dried at temperature 40-70 °C for 1-2 hours.

EFFECT: invention provides decrease in method of amounts of acid, glutaric aldehyde and precipitation agents, enables to obtain chitosan granules of controlled size.

1 cl, 6 ex

RU 2 590 982 C1

RU 2 590 982 C1

Изобретение относится к области полимерных материалов, а именно к способам получения гранулированных форм хитозана и его производных, которые могут быть использованы в качестве ионообменных смол для извлечения ионов металлов и неметаллов из водных растворов и в качестве носителей металлсодержащих катализаторов органических реакций.

Известен способ получения гранул несшитого хитозана путем осаждения полимера методом капания из лимоннокислого раствора в водный раствор гидроксида натрия (WO 2011124380). В качестве осадителя описано использование водно-органического растворителя (J. Appl. Polym. Sci., 103 (2007) 211-217) или водного раствора триполифосфата натрия (Chem. Eng. J., 210 (2012) 590-596). К недостаткам способа следует отнести необходимость использования осадителя неорганической или органической природы и каплеподающего устройства, для которого, в свою очередь, требуется разбавленный раствор полимера. Размер формируемых сферических гранул при использовании осадителя определяется диаметром сопла, что создает ограничение по минимальному размеру получаемых гранул и ограничивает возможности их применения.

Известен способ получения гранул сшитого хитозана (Desalination and Water Treatment 52 (2014) 7733-7742) путем первоначального приготовления эмульсии уксуснокислого разбавленного раствора хитозана в парафине, содержащем поверхностно-активные вещества Твин 80 и полиэтиленгликоль 2000, при энергичном перемешивании смеси с последующей обработкой эмульсии водным раствором формальдегида и осадителем - 5% водно-этанольным раствором NaOH. Затем гранулы промывают петролейным эфиром, диспергируют в водном растворе гидроксида натрия, обрабатывают эпихлоргидрином и последовательно промывают водой, раствором соляной кислоты и раствором NaOH. Гранулы сушат в вакууме в течение 24 часов до постоянной массы. К недостаткам способа следует отнести необходимость использования органических соединений в больших количествах для приготовления эмульсии и последующей очистки гранул от парафина, осадителя в водно-этанольном растворе, перемешивающего устройства и многочисленных операций промывки гранул. Распределение формируемых сферических гранул по размеру частиц при таком способе невоспроизводимо и велик разброс, что ограничивает возможности применения гранул.

Известен способ получения гранул сшитого хитозана (Can. J. Chem. Eng., 89 (2011) 833-843) - прототип, основанный на первоначальном приготовлении 3% раствора хитозана в уксусной кислоте при мольном соотношении хитозан: уксусная кислота 1:4 с последующим взбрызгиванием его в водный раствор NaOH. Затем гранулы промывают водой для удаления остатков NaOH и сушат на воздухе. После этого гранулы диспергируют в водном растворе глутарового альдегида при мольном соотношении хитозан: глутаровый альдегид 1:1, выдерживают в течение 24 часов, промывают водой, фильтруют и сушат на воздухе.

К недостаткам способа следует отнести необходимость использования большого количества уксусной кислоты и глутарового альдегида, разбавленного раствора хитозана, что влечет за собой неэкономичное использование растворителя и реагентов. В свою очередь, это вызывает технологические неудобства, так как из-за больших объемов растворителя и реагентов неэффективно используется оборудование. Кроме того, в данном способе необходимо использовать осадитель неорганической природы, разбрызгивающее устройство, для работы которого нужно применять разбавленный раствор полимера и многочисленные операции промывки гранул. Распределение формируемых сферических гранул по размеру частиц при таком способе

невоспроизводимо и значительно большее, что ограничивает возможности применения гранул.

Задача изобретения - получение гранул сшитого хитозана и его производных простым и эффективным способом с использованием минимальных количеств кислоты, глутарового альдегида и осаждающих веществ.

Поставленная задача решена тем, что в способе получения гранул сшитого хитозана, включающем стадию формирования гранул и сшивку полимера глутаровым альдегидом в кислом растворе, сначала полимер сшивают, используя при этом раствор соляной кислоты, содержащий глутаровый альдегид, при мольном соотношении хитозан: соляная кислота: глутаровый альдегид 1:(0,5-1,0):(0,1-1,0), а затем экструзивно формируют гель в виде нитей, их механически нарезают на гранулы и сушат при температуре 40-70°C в течение 1-2 часов. Приготовление водного геля полимера проводят путем его смешения с раствором соляной кислоты, содержащей глутаровый альдегид в качестве сшивающего агента. Экструзивное формование геля проводят путем пропускания его через трубку, изготовленную из синтетического полимера. Механическую нарезку полученной нити проводят с использованием металлического ножа. Рекомендуются условия получения гранул сшитого хитозана и его производных установлены опытным путем, а также определяются изложенными ниже представлениями о процессе. Для приготовления гранул необходимо использовать 3-6% водный гель полимера. Меньшая концентрация полимера приводит к излишнему расходу воды. Большая концентрация полимера не позволит экструзивно сформовать гель в виде нитей. Использование мольного соотношения хитозан : соляная кислота выше 1:1 приводит к разрушению полимера и к излишнему расходу кислоты. Применение мольного соотношения хитозан : соляная кислота ниже 1:0,5 неэффективно из-за недостаточного набухания и растворения полимера, что также не позволит экструзивно сформовать гель в виде нитей. Использование мольного соотношения хитозан : глутаровый альдегид выше 1:1 не позволит экструзивно сформовать гель в виде нитей и является излишним расходом альдегида. Применение мольного соотношения хитозан : глутаровый альдегид ниже 1:0,1 неэффективно из-за недостаточного сшивания полимера. Проведение сушки при температуре меньше 40°C не обеспечивает формирование сшитой структуры гранул, а при температуре выше 70°C происходит деструкция полимера и гранул. Проведение сушки меньше 1 ч недостаточно для полного высыхания гранул, а больше 2 ч нецелесообразно из-за прекращения дальнейшего их высыхания.

Предлагаемым способом могут быть получены гранулы не только сшитого хитозана, но и его производных: N-2-(2-пиридил)этилхитозана, N-2-(4-пиридил)этилхитозана и N-(4-имидазолил)метилхитозана.

Получение гранул сшитого хитозана, N-2-(2-пиридил)этилхитозана, N-2-(4-пиридил)этилхитозана и N-(4-имидазолил)метилхитозана иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1

2 г хитозана растворяют в 40 мл раствора соляной кислоты, содержащего 0,3% глутарового альдегида (мольное соотношение хитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид 1:1:0,1). Полученный гель экструдировать из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 1 час при 70°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 1 мм.

Пример 2

2 г хитозана растворяют в 62 мл раствора соляной кислоты, содержащего 0,6% глутарового альдегида (мольное соотношение хитозан : соляная кислота: глутаровый

альдегид 1:0,5:0,2). Полученный гель экструдируют из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 2 часа при 50°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 0,5 мм.

Пример 3

5 2 г хитозана растворяют в 40 мл раствора соляной кислоты, содержащего 1,2% глутарового альдегида (мольное соотношение хитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид 1:0,7:0,4). Полученный гель экструдируют из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 2 часа при 50°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 0,2 мм.

10 Пример 4

2 г N-2-(2-пиридил)этилхитозана растворяют в 31 мл раствора соляной кислоты, содержащего 1,8% глутарового альдегида (мольное соотношение N-2-(2-пиридил)этилхитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид 1:1:1). Полученный гель экструдируют из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 1 15 час при 70°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 1 мм.

Пример 5

2 г N-2-(4-пиридил)этилхитозана растворяют в 40 мл раствора соляной кислоты, содержащего 1,8% глутарового альдегида (мольное соотношение N-2-(4-пиридил)этилхитозан: соляная кислота: глутаровый альдегид 1:1:1). Полученный гель экструдируют из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 1 20 час при 70°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 0,2 мм.

Пример 6

2 г N-(4-имидазолил)метилхитозана растворяют в 50 мл раствора соляной кислоты, содержащего 1,8% глутарового альдегида (мольное соотношение N-(4-имидазолил)метилхитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид 1:1:1). Полученный гель экструдируют из поливинилхлоридной трубки с одновременной нарезкой и сушат 2 25 часа при 50°C. Получают гранулы одинаковой формы с размером частиц 0,5 мм.

Способ гранулирования прост в исполнении, в нем используются коммерчески доступные соединения, позволяет исключить использование нессшивающих 30 неорганических и органических соединений и избыточное количество растворителей, как в процессе гранулирования, так и в процессе выделения продуктов, не требует перемешивания и сложных каплеподающих приспособлений или разбрызгивающих устройств. Исходный материал для гранулирования имеет консистенцию геля, что обеспечивает удобство его экспериментального использования и увеличения 35 эффективности работы используемого оборудования, поскольку расходует меньшее количество реагентов и растворителя. Способ позволяет формировать гранулы как хитозана, так и его производных. Гранулы, полученные по заявляемому способу, имеют цилиндрическую форму, что обеспечивает большую площадь поверхности частицы по сравнению со сферическими гранулами. Это позволяет воспроизводимо формировать 40 гранулы контролируемого размера в зависимости от последующего их использования. Существенным преимуществом заявляемого способа получения гранул являются простота и технологичность процесса получения гранул с меньшим количеством стадий в отличие от известных способов. Заявляемый способ позволяет получать гранулы на любом промышленном экструзивном оборудовании без дополнительных 45 усовершенствований. Гранулы могут применяться в целевом виде в качестве сорбента ионов металлов, а также в качестве носителя в гибридных органо-неорганических каталитических системах.

Формула изобретения

Способ получения гранул сшитого хитозана, включающий стадию формирования гранул и сшивку полимера глутаровым альдегидом в кислом растворе, отличающийся тем, что сначала полимер сшивают, используя при этом раствор соляной кислоты, содержащий глутаровый альдегид, при мольном соотношении хитозан : соляная кислота : глутаровый альдегид 1:(0,5-1,0):(0,1-1,0), а затем экструзивно формируют гель в виде нитей, их механически нарезают на гранулы и сушат при температуре 40-70°C в течение 1-2 часов.

10

15

20

25

30

35

40

45