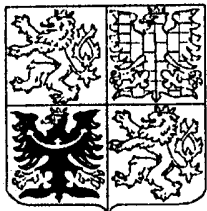


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 20.10.94

(32) 30.10.93

(31) 93/4337152

(33) DE

(40) 14.06.95

(21) 2586-94

(13) A3

6(51)

C 08 B 37/08

C 08 L 5/08

C 08 J 3/05

C 08 J 3/075

(71) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE;

(72) Nies Berthold dr., Darmstadt, DE;

(54) Způsob výroby vodných roztoků a gelů
chitosanu a adukty typu solí chitosanu a
chelátotvorných komplexotvorných látek

(57) Řešení se týká způsobu výroby vodných roztoků a gelů chitosanu, při němž se chitosan a kyselá chelátotvorná komplexotvorná látka rozpustí ve vodě. Viskozitu těchto roztoků je možno silně zvýšit nebo lze tyto roztoky převést na vysoce viskozní gely přidávkou solí vícemyslných kovů a kyselin, v nichž je chitosan jen málo rozpustný nebo nerozpustný. Z těchto roztoků je možno získat adukty chitosanu a chelátotvorné komplexotvorné látky, které mají povahu solí, odstraněním vody nebo vysrážením organickým rozpouštědlem.

- 1 -
STŘEDNÍ
VÝS. ÚV. H
ORAD
0. X. 94
00510
53543
21.

Způsob výroby vodných roztoků a gelů chitosanu a adukty
typu solí chitosanu a chelátotvorných komplexotvorných látek

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby vodných roztoků a gelů chitosanu a dále se týká aduktů typu solí chitosanu a chelátotvorných komplexotvorných látek.

Dosavadní stav techniky

Chitosan je kationtový biopolymer, který je vystavěn z opakujících se jednotek 1,4-připojeného D-glu-
kosamínu. Chitosan je desacetylačním produktem chitinu, který
je, jakožto látka vystuzující krunýř a endoskelet
korýšů, hmyzu aj., značně rozšířen v živé přírodě. Vzhledem
k tomu, že se jedná o přírodní surovinu, která je snadno, a
vzhledem k životnímu prostředí, šetrně získatelná z
přírodních regenerovatelných zdrojů, je na chitosan zaměřen
značný zájem při průmyslových aplikacích. Důležitou vlast-
ností chitosanu je schopnost vytvářet viskosní vodné
roztoky. Takové roztoky mohou nalézt četná použití v oboru
chemie, farmacie, kosmetiky a potravinářské výroby. Jako
příklady lze uvést jeho použití jako zahušťovadla, gela-
tvorné látky, pojiva, filmotvorné látky a lepidla. Chito-
san též slouží jako flokulační činidlo při čištění odpadní
vody, které se v přírodě odbourává. Ke stejnému účelu lze
využít také jeho schopnosti vázat těžké kovy. Díky své
biokompatibilitě a bioresorbovatelnosti je chitosan
obzvláště zajímavý při farmaceutických a lékařských apli-
kacích, například jako složka krycích materiálů pro rány
nebo materiálů v endoprotetice.

Praktické aplikace chitosanu jsou však omezeny jeho
specifickou charakteristikou rozpustnosti. Jakožto vodná

média pro chitosan jsou vhodné pouze jednosytné minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková nebo vodné roztoky některých organických kyselin, jako například kyseliny octové a kyseliny mléčné. Ve vícesytných anorganických kyselinách, jako je kyselina sírová a kyselina fosforečná a prakticky ve všech obvyklých organických rozpouštědlech je chitosan nerozpustný. Roztoků chitosanu je tedy možno používat pouze tam, kde nepřináší použití vodných kyselých rozpouštěcích médií problémy. Nastavení určité hodnoty viskosity je v podstatě možné pouze nastavením koncentrace chitosanu v roztoku. Vysoce viskosní roztoky nebo gely je tedy možno získat jen při odpovídající vysoké koncentraci chitosanu, což je pro mnohé aplikace nežádoucí a nevýhodné. Bylo by žádoucí dosáhnout vysokých hodnot viskosity při poměrně nízké koncentraci chitosanu.

Podstata vynálezu

Nyní se zjistilo, že chitosan je možno bez problémů rozpouštět ve vodě v širokém rozsahu koncentrací, když se přidají kyselé chelátotvorné komplexotvorné látky. Dále se zjistilo, že lze u takových roztoků silně zvýšit viskositu, až do získání vysoce viskosních gelů, aniž by bylo nutno měnit původní koncentraci chitosanu, když se k takovým roztokům přidají soli vícemocných kovů a kyselin, v nichž je chitosan jen málo rozpustný nebo nerozpustný.

Konečně se také zjistilo, že lze ze společného vodného roztoku regenerovat chitosan a chelátotvorou komplexotvornou látku ve formě aduktu podobného soli tak, že se z tohoto roztoku odstraní voda nebo že se tento adukt vysráží organickým rozpouštědlem. Získaný adukt je možno bez potíží znovu rozpustit ve vodě.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob výroby vodných roztoků a gelů chitosanu, jehož podstata spočívá v tom, že se chitosan a kyselá chelátotvorná komplexotvorná látka rozpustí ve vodě.

Předmětem vynálezu je dále také způsob výroby vysoce viskosních chitosanových gelů, jehož podstata spočívá v tom, že se k vodnému roztoku, který obsahuje chitosan a kyselou chelátotvornou komplexotvornou látku, přidají soli vícemocných kovů a kyselin, v nichž je chitosan jen omezeně rozpustný nebo nerozpustný.

Předmětem vynálezu je konečně také adukt chitosanu a chelátotvorné a komplexotvorné látky, který má povahu soli, připravitelný odstraněním vody z odpovídajícího roztoku nebo vysrážením z tohoto roztoku přidavkem organického rozpouštědla.

Při způsobech podle vynálezu je možno použít jakýchkoliv obchodně dostupných typů chitosanu.

Kyselé chelátotvorné komplexotvorné látky, kterých lze používat při způsobu podle vynálezu, jsou o sobě známe, zejména z oblasti analytické chemie zvláště pak komplexometrie. Pro účely tohoto vynálezu jsou vhodné všechny bi- nebo polydentátní chelátotvorné komplexotvorné látky, které jsou schopny tvořit stabilní chelátové komplexy, zejména s vícemocnými kovovými ionty. Přednostně se používá obchodně snadno dostupných komplexotvorných látek, jako je kyselina nitrilotrioctová (NTA), kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA), kyselina diethylentriaminpentaoctová (DTPA), kyselina triethylentetraminhexaoctová (TTHA) nebo kyselina diaminocyklohexantetraoctová (DCTA). Těchto látek se může přednostně používat ve formě

volných kyselin, ale také ve formě jejich (parciálních) sodných solí. Obzvláštní přednost se dává EDTA.

Ukázalo se, že chitosan je možno společně s takovými chelátotvornými komplexotvornými látkami bez problémů rozpouštět ve vodě v širokém rozsahu koncentrací, přičemž také hmotnostní poměr mezi chitosanem a komplexotvornou látkou je v širokém rozmezí bez problémů. Tak je možno chitosan a chelátotvornou komplexotvornou látku snadno rozpouštět ve vodě v hmotnostním poměru 1 : 0,3 až 1 : 5 za vzniku roztoků, jejichž celková hmotnostní koncentrace je 0,1 až 25 %. Pokud se použije nízkomolekulárního chitosanu, je možno dosáhnout i vyšší celkové koncentrace, přibližně až 50 % hmotnostních. Tato zjištění jsou velmi překvapující, poněvadž, předně - chelátotvorná komplexotvorná činidla jsou ve srovnání s kyselinami nebo roztoky kyselin, kterých se obvykle používá jako rozpouštědel pro chitosan, jen málo kyselá a za další - tyto chelátotvorné komplexotvorné látky jsou samy o sobě ve vodě jen málo rozpustné. Tak například se ve vodě o teplotě 22,5°C rozpouští jen 0,5 g/litr EDTA, 1,28 g/litr NTA a 3,5 g/litr DTPA. Předpokládá se, že chitosan a chelátotvorná komplexotvorná látka na sebe vzájemně působí tak, že se jejich rozpustnost zvyšuje.

Praktické provádění způsobu výroby roztoků podle vynálezu je jednoduché. Chitosan a zvolená chelátotvorná komplexotvorná látka v práškovité formě se ve vhodném poměru a ve zvoleném množství suspendují ve vodě, přednostně za intensivního míchání, přičemž se tyto složky poznenáhlu rozpouštějí. Poměr a množství složek roztoku se volí podle měřítka zamýšlené aplikace. Vlastnosti roztoku s ohledem na zamýšlenou aplikaci, zejména viskozitu, lze jednoduše stanovit předběžným pokusem.

Z vodných roztoků, které obsahují chitosan a kyselou chelátotvornou komplexotvornou látku, je možno tyto složky regenerovat v podobě aduktu podobajícího se soli, odstraněním vody nebo vysrážením pomocí organického rozpouštědla. Je třeba vycházet z toho, že tyto adukty vznikají vzájemným iontovým působením mezi chitosanem a komplexotvornou látkou, na které má vliv kationtový a aniontový charakter použitých složek. Odstranění vody se přednostně provádí rozprašovacím sušením nebo lyofilizací a přitom se adukt získá ve formě jemného prášku.

Srážení aduktu chitosanu a chelátotvorné komplexotvorné látky z vodného roztoku se snadno provádí pomocí obvyklých organických rozpouštědel, ve kterých je chitosan obvykle nerozpustný. Jako příklady takových rozpouštědel je možno uvést aceton, methanol, ethanol a isopropylalkohol.

Nové rozpouštění získaného aduktu ve vodě je snadno možné a není omezeno původní rozpustností.

Takové adukty chitosanu s chelátotvornou komplexotvornou látkou představují tedy cenné a snadno manipulovatelné výchozí látky pro výrobu roztoků a gelů chitosanu.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu je možno viskozitu výše popsaných chitosanových roztoků silně zvýšit nebo je možno tyto roztoky převést až na vysoce viskosní gely, aniž by bylo nutno k nim přidávat přídatný chitosan. Tohoto účinku lze docílit tím, že se k vodným roztokům obsahujícím chitosan a kyselou chelátotvornou komplexotvornou látku přidají soli vícemocných kovů a kyselin, v nichž je chitosan jen málo rozpustný nebo nerozpustný. Obzvláště vhodné jsou soli dvojmocných kovů a s ohledem na kosmetickou, farmaceutickou a medicínální aplikaci vzniklých roztoků nebo gelů, zejména soli vápenaté a hořečnaté. Jakožto zbytky kyselin

přicházejí v těchto solích v úvahu zejména zbytky kyseliny uhličitě, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné a kyseliny šťavelové.

Při zvyšování viskosity roztoků nebo při tvorbě gelu se odpovídající soli jednoduše vmíchají do chitosanového roztoku. Soli se v roztoku rozpouštějí různou rychlostí. Přidávané množství soli není kritické v širokém rozmezí a vždy je omezeno specifickou rozpustností zvolené soli v systému. Sůl se účelně přidává k roztoku v hmotnostním poměru 0,01 : 1 až 5 : 1, vztaženo na chitosan, nebo v molárním poměru, vztaženém na chelátotvornou komplexotvornou látku obsaženou v roztoku, 0,01 : 1 až 5 : 1. Zvolený poměr se liší případ od případu podle požadované hodnoty viskosity a lze jej určit jednoduchým rutinním pokusem. V průběhu rozpouštění se viskosity roztoku plynule zvyšuje. Konečná hodnota viskosity leží obvykle v rozmezí od čtyřnásobku do dvacetinásobku výchozí viskosity. Podle toho, jaká je výchozí viskosity roztoku a jaké množství soli se přidává, je možno získat středně nebo vysoce viskosní roztoky a vysoce viskosní gely. Tento účinek je možno vysvětlit tím, že kationty solí zavedených do systému vytvářejí s chelátotvornou komplexotvornou látkou silnější vazbu a tím snižují její rozpouštěcí účinek na chitosan a ve spojení se současně uvolněnou kyselinou snižují rozpustnost.

Pomocí tohoto vynálezu je tedy možno jednoduchým způsobem vyrábět roztoky a gely chitosanu s hodnotou viskosity upravenou "na míru", zejména roztoky nebo gely s vysokou viskositou při nízké výchozí koncentraci chitosanu, přičemž tyto roztoky a gely jsou vhodné pro nejrůznější oblasti použití.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

100 g chitosanu se spolu se 70 g EDTA za míchání přidá do 5 litrů demineralizované vody. Po 12 hodinách se získá čirý viskózní roztok s viskositou 870 mPa.s.

P ř í k l a d 2

Podobně jako v příkladu 1 se vyrobí roztok ze 100 g chitosanu a 50 g NTA. Jeho viskóza je 950 mPa.s.

P ř í k l a d 3

Podobně jako v příkladu 1 se vyrobí roztok ze 100 g chitosanu a 80 g DTPA. Jeho viskóza je 850 mPa.s.

P ř í k l a d 4

Do roztoku získaného způsobem popsaným v příkladu 1 se vmíchá práškovitý uhličitan vápenatý v poměru 0,5 g/100 ml roztoku. Rozpouštění probíhá za mírného vývoje plynu. Vzniklý roztok je čirý a jeho viskóza je 3 640 mPa.s.

P ř í k l a d 5

Do roztoku získaného způsobem popsaným v příkladu 1 se vmíchá práškovitý uhličitan vápenatý v poměru 1 g/100 ml roztoku. Roztok zůstane zakalený, poněvadž se v něm ještě

všechny uhličitany vápenaté nerozpustil. Jeho viskozita je 4 700 mPa.s.

Po třech dnech stání při 25°C se roztok vyčeří. Jeho viskozita je 15 600 mPa.s.

P ř í k l a d 6

Jeden litr roztoku získaného podle příkladu 1 se vysuší rozprašovací sušením. Získá se produkt ve formě jemného prášku.

1 g takto získaného prášku se smísí se 100 ml vody a roztok se míchá 15 minut do úplného rozpuštění. Získá se viskózní roztok.

P ř í k l a d 7

Jeden litr roztoku získaného podle příkladu 1 se lyofilizuje v ploché vrstvě (1 cm) do zbytkové vlhkosti 15 %. Získá se produkt ve formě jemného prášku.

1 g tohoto prášku se smísí se 100 ml vody a 15 minut se míchá do úplného rozpuštění. Získá se viskózní roztok.

P ř í k l a d 8

K 1 litru roztoku získanému podle příkladu 1 se za intenzivního míchání pomalu přidá 500 ml acetonu. Přitom se kvantitativně vysráží adukt chitosanu a EDTA, který po vypnutí míchadla sedimentuje. Produkt se získá oddělením z roztoku, promytím acetonem a vysušením.

1 g takto získaného práškovitého produktu se v průběhu 15-minutového míchání beze zbytku rozpustí ve 100 ml vody za vzniku viskosního roztoku.

2

1. Způsob výroby vodných roztoků a gelů chitosanu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se chitosan a kyselá chelátotvorná komplexotvorná látka rozpustí ve vodě.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako chelátotvorné komplexotvorné látky použije kyseliny nitrilotrioctové, kyseliny ethylendiamin-tetraoctové, kyseliny diethylentriaminpentaoctové, kyseliny triethylentetraminhexaoctové nebo kyseliny diaminocyklohexantetraoctové.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že se chitosan a chelátotvorná komplexotvorná látka v hmotnostním poměru 1 : 0,3 až 1 : 5 společně rozpustí ve vodě na roztok o celkové hmotnostní koncentraci 0,1 až 25 %.

4. Způsob výroby vysoce viskosních chitosanových gelů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se k vodnému roztoku obsahujícímu chitosan a kyselou chelátotvornou komplexotvornou látku přidají soli vícemocných kovů a kyselin, v nichž je chitosan jen málo rozpustný nebo nerozpustný.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako soli použije uhličitanu, síranu, fosforečnanu nebo šťavelanu vápenatého nebo hořečnatého.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se soli přidají k roztokům obsahujícím chitosan a chelátotvornou komplexotvornou látku v hmotnostním poměru 1 : 0,3 až 1 : 5 ve vodě o celkové hmotnostní koncentraci 0,1 až 25 %.

7. Adukty typu solí chitosanu a chelátotvorných komplexotvorných látek připravitelné ze společných vodných roztoků odstraněním vody nebo vysrážením pomocí organického rozpouštědla.

MP-1649-94-Ho

2