



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94117615.0

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1995 年 8 月 16 日

C08B 37/00

[22]申请日 94.10.27

[30]优先权

[32]93.10.30[33]DE[31]P4337152.3

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 B·尼尔斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 杜京英

C08L 5/08 C08J 3/05

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶的制备方法

[57]摘要

本发明涉及制备脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶的方法, 其中将脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂溶于水。这类溶液可通过加入多价金属和酸的盐大大地提高其粘度或转化成高粘度凝胶, 在该酸中脱乙酰壳多糖仅是微溶或不溶的。由这类溶液, 通过除去水或使用有机溶剂沉淀可得到似盐的脱乙酰壳多糖—螯合试剂加成物。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种制备脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶的方法, 其特征在于将脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂溶于水中。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于使用的螯合试剂是次氨基三乙酸、乙二胺四乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、三亚乙基四胺六乙酸或环己二胺四乙酸。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于将脱乙酰壳多糖和螯合试剂以 1 : 0.3—1 : 5 的质量比一起溶于水中, 得到总含量为 0.1—25%(重量)的溶液。

4. 一种制备高粘度脱乙酰壳多糖凝胶的方法, 其特征在于将多价金属和酸的盐加到含有脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂的水溶液中, 在该酸中脱乙酰壳多糖仅是微溶或不溶。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于加入碳酸、硫酸、磷酸或草酸的钙或镁盐。

6. 根据权利要求 4 或 5 的方法, 其特征在于将盐加到水中含有 1 : 0.3—1 : 5 质量比的脱乙酰壳多糖和螯合试剂, 总含量为 0.1—25%(重量)的溶液中。

7. 脱乙酰壳多糖和螯合试剂的似盐加成物, 可由通常水溶液通过除去水或加入有机溶剂进行沉淀来获得。

说 明 书

脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶 的制备方法

本发明涉及一种新的制备脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶的方法。

脱乙酰壳多糖是一种由重复的 1,4—连接的 *D*—葡糖胺单位构成的阴离子生物聚合物。脱乙酰壳多糖是壳多糖的脱乙酰产物,壳多糖广泛分布于天然动物中作为甲壳纲动物和昆虫等的盔甲和壳的骨架物质。作为一种天然原料,脱乙酰壳多糖可用简便、经济的方法从天然可再生资源中获得,在工业应用中,人们对它的兴趣日益增加。脱乙酰壳多糖的一个主要特点是能够形成粘性水溶液。这类溶液可广泛地应用于化学、药学、化妆品和食品技术。这方面的实例是,例如作为增稠剂、胶凝剂、粘合剂、成膜剂和粘接剂的用途。脱乙酰壳多糖也用作废水净化的天然可降解的絮凝剂。在该相同应用中,也可利用其粘附重金属的性能。作为一种可生物相容或可生物吸收的聚合物,在药学和医学应用中,脱乙酰壳多糖特别令人感兴趣,例如,作为伤口敷料的组成成份或体内修复术的材料。

然而,脱乙酰壳多糖的特定溶解特性限制了它的实际使用。唯

一适合于脱乙酰壳多糖的含水溶剂是一元无机酸(如盐酸)或一些有机酸(如乙酸和乳酸)的水溶液。脱乙酰壳多糖不溶于多元无机酸(如硫酸和磷酸),也基本上不溶于所有通常的有机溶剂。因此,仅将脱乙酰壳多糖用于含水的酸溶剂中是不成问题的。基本上只能通过溶液中脱乙酰壳多糖的浓度来设定特定的粘度值。高粘度溶液和凝胶只能通过选择相应高浓度的脱乙酰壳多糖的方法来获得,但这对许多方面的应用是不理想或不利的。理想的是在相对低的脱乙酰壳多糖浓度下具有高粘度值。

现已发现,若加入酸螯合试剂,脱乙酰壳多糖可在较宽浓度范围下,不成问题地溶于水中。并且,还发现,如果将多价金属和酸(脱乙酰壳多糖仅微溶或不溶于其中)的盐加到该溶液中,能不改变最初的脱乙酰壳多糖浓度而大大增加这类溶液的粘度使其形成高粘度凝胶。

最后,还发现可从通常的水溶液中通过除去水或使用有机溶剂沉淀来回收似盐加成物形式的脱乙酰壳多糖和螯合试剂。该加成物可不成问题地再溶于水中。

因此,本发明提供了一种制备脱乙酰壳多糖水溶液和凝胶的方法,其中将脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂溶于水中。

本发明还提供一种制备高粘度脱乙酰壳多糖凝胶的方法,其中将多价金属和酸(脱乙酰壳多糖仅微溶或不溶于其中)的盐加到含脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂的水溶液中。

最后,本发明提供一种脱乙酰壳多糖和整合试剂的似盐加成物,该加成物可由相应的溶液通过除去水或使用有机溶剂沉淀来获得。

在本发明的方法中,可使用任何商业脱乙酰壳多糖。

用于本发明方法的酸整合试剂是本来已知的,例如分析化学,尤其是配位分析(化学)领域中已知的。适于本发明目的试剂都是二齿或多齿整合试剂,它们可与尤其是多价金属离子形成稳定的整合复合体。优选使用商业上可方便地得到的复合试剂,如次氨基三乙酸(*NTA*)、乙二胺四乙酸(*EDTA*)、二亚乙基三胺五乙酸(*DTPA*)、三亚乙基四胺六乙酸(*TTHA*)或环己二胺四乙酸(*DCTA*)。这样可优选使用游离酸形式的,还有其(部分)钠盐形式的。尤其优选的是 *EDTA*。

已经发现使用基本可行的脱乙酰壳多糖/复合试剂质量比,脱乙酰壳多糖与此类整合试剂一起可在较宽浓度范围下不成问题地溶于水中。1:0.3—1:5 的质量比率下,脱乙酰壳多糖和整合试剂可迅速地溶于水中得到总含量为 0.1—25%(重量)的溶液。在低分子量脱乙酰壳多糖的情形下,甚至在较高的总含量时,例如高达 50%(重量)时也可行。这些发现是十分令人惊奇的,因为一方面,与常作为脱乙酰壳多糖溶剂的酸或酸溶液相比,该整合试剂仅具有弱酸性;另一方面,这些整合剂本身在水中的溶解性较低。即,例如,22.5℃时仅 0.5g/l 的 *EDTA* 溶于水;*NTA* 的该数字为 1.28g/l,*DTPA* 的这一数字为 3.5g/l。设想脱乙酰壳多糖和整合试剂彼此间有着相互增强

促进溶解的作用。

实际制备该溶液的方法是简单的。将所需比例和量的粉碎的固体脱乙酰壳多糖和各个螯合试剂优选在剧烈搅拌下悬浮于水中，这些组份逐渐溶解。该溶液组份的比率和量根据应用目的来选择。该溶液的特性，尤其是粘度值，可容易地测定，或者根据应用，通过简单的初步实验预先测定。

从含脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂的水溶液中，它们可通过除去水或使用有机溶剂沉淀以似盐加成物的形式回收。可以假想，在这类加成物中，脱乙酰壳多糖和复合试剂间的离子相互作用由它们各自的阳离子或阴离子特性而产生。水的除去优选通过喷雾干燥或冷冻干燥进行，得到的该加成物是细粉形式的。

可通过脱乙酰壳多糖典型不溶的常用有机溶剂简便地从该水溶液得到脱乙酰壳多糖—螯合试剂加成物沉淀。可提及的例子有丙酮、甲醇、乙醇和异丙醇。

这类加成物再溶于水简便易行的，其原始溶解度不会减小。

因此，这类脱乙酰壳多糖—螯合试剂加成物是有价值的，尤其是它可简便地用作制备脱乙酰壳多糖溶液和凝胶的原料。

据本发明的另一方面，不需向上述脱乙酰壳多糖溶液中另加脱乙酰壳多糖，就可大大提高其粘度或将其转化成高粘度凝胶。该作用可通过将多价金属或酸(脱乙酰壳多糖仅微溶溶于其中)的盐加到含有脱乙酰壳多糖和一种酸螯合试剂的水溶液中来获得。特别适合

的盐是二价金属盐，其中尤其适于化妆品、药学、医学应用的溶液或凝胶的是钙和镁盐。可提及的作为制备盐的酸尤其是碳酸、硫酸、磷酸和草酸。

为达到增加粘度或形成凝胶的效果，将适宜的盐简单地在搅拌下加到脱乙酰壳多糖溶液中，不同程度地快速溶解。所加入的盐量是设有严格标准的，可在较宽的范围内变化，其上限受其自身在体系中特定溶解度的影响。使用该盐与溶液中存在的脱乙酰壳多糖的重量比为 $0.01:1-5:1$ ，或者该盐对溶液中存在的螯合试剂的摩尔比为 $0.01:1-5:1$ 是有利的。该比率的选择取决于所需的粘度值，该值可用简单的常规实验来测定。在溶解过程中，该溶液粘度持续增长。典型地，最终粘度为起始粘度的 $4-20$ 倍。根据溶液的起始粘度和加入的盐量，可生产中等粘度到高粘度的溶液及高粘度凝胶。推测这种作用可归因于引入到系统中的盐的阳离子更牢固地结合于螯合试剂，因而降低了后者对脱乙酰壳多糖的增溶效果，并且同时与游离酸结合，降低了脱乙酰壳多糖的溶解性。

由此通过本发明，以简单方式提供了用于广泛应用领域的具有特定粘度值的脱乙酰壳多糖溶液和凝胶，尤其是在相对低的起始浓度下具有高粘度的脱乙酰壳多糖溶液和凝胶。

实施例 1

将 100g 脱乙酰壳多糖与 70g EDTA 一起搅拌下加到 5l 无盐水中。搅拌 12 小时后，得到粘度值为 870cps 的澄清粘性溶液。

实施例 2

以与实施例 1 相似的方式,由 100g 脱乙酰壳多糖和 50g *NTA* 制备溶液。粘度:950cps。

实施例 3

以与实施例 1 相似的方式,由 100g 脱乙酰壳多糖和 80g *DT-PA* 制备溶液。粘度:850cps。

实施例 4

以 0.5g/100ml 溶液的比例,将粉碎的碳酸钙搅拌下到实施例 1 的溶液中。在溶解过程中有少量气体(CO_2)放出。溶液然后澄清。粘度为 3640cps。

实施例 5

以 1g/100ml 溶液的比例,将粉碎的碳酸钙搅拌加到实施例 1 的溶液中。该溶液仍是混浊的,因为不是全部的碳酸钙都溶解了。该粘度为 4700cps。

于 25℃下放置 3 天后,该溶液澄清。粘度为 15,600cps。

实施例 6

将根据实施例 1 得到的 1l 溶液喷雾干燥。得到细粉状产物。

1g 的该粉末于搅拌下,15 分钟内溶于 100ml 水,未留下残渣,得到一粘性溶液。

实施例 7

将按实施例 1 得到的 1l 溶液以薄板层(1cm)进行冷冻干燥,得

到湿度含量为 15% 的残余物。所得产物是细粉末状。

1g 的该粉末于搅拌下,15 分钟内溶于 100ml 水中,未留下残渣,得到一粘性溶液。

实施例 8

将 500ml 丙酮在搅拌下慢慢地加到 1l 按实施例 1 得到的溶液中。脱乙酰壳多糖—EDTA 加成物定量地沉淀出来,停止搅拌后沉集。将该产物从溶液中分离出来,用丙酮洗涤并干燥得到该产物。

1g 该粉碎产物在搅拌下,15 分钟内溶于 100ml 水中,未留下残渣,得到一粘性溶液。