



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2018 00768**

(22) Data de depozit: **03/10/2018**

(41) Data publicării cererii:
29/05/2020 BOPI nr. **5/2020**

(71) Solicitant:
• **ICPAO S.A., STR.CARPAȚI, NR.8,
MEDIAȘ, SB, RO**

(72) Inventatori:
• **BLAJAN OLIMPIU, STR.TEILOR NR.11,
MEDIAȘ, SB, RO;**

• **FILIP PETRU, STR.OCOLULUI, NR.10,
ET.1, AP.1, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **TRIFOI ANCUȚA ROXANA, CARPAȚI,
NR.8, ET.1, AP.4, MEDIAȘ, SB, RO;**
• **RAMI A DOUKEH, CARPAȚI, NR.8, ET.1,
AP.8, MEDIAȘ, SB, RO**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A GLICEROL FORMALULUI, ECO
SOLVENT UTILIZAT ÎN ADMINISTRAREA PARENTERALĂ
A MEDICAMENTELOR, PE CATALIZATORI ACIZI
CU STRUCTURĂ MESOPOROASĂ**

(57) Rezumat:

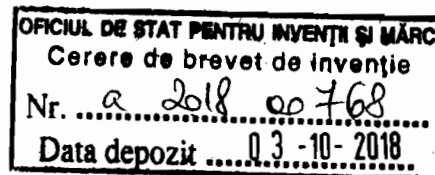
Invenția se referă la un procedeu de obținere a glicerol formalului utilizat ca aditiv pentru soluții injectabile în industria farmaceutică. Procedeu, conform invenției, constă în reacția glicerinei cu p-formaldehida în raport molar 1:1, pe catalizator fosfowolframic depus pe silice

mesoporoasă, la presiune atmosferică și temperatura de 100...140°C.

Revendicări: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





PROCEDEU DE OBȚINERE A GLICEROL FORMALULUI, ECO SOLVENT UTILIZAT ÎN ADMINISTRAREA PARENTERALĂ A MEDICAMENTELOR, PE CATALIZATORI ACIZI CU STRUCTURĂ MESOPOROASĂ

Invenția se referă la un procedeu de obținere a glicerol formalului prin acetalizarea glicerinei cu formaldehidă, în cataliză heterogenă, pe catalizator fosfowolframic depus pe suport de silice cu structură mesoporoasă.

Glicerol formalul este un amestec ai izomerilor 4-hidroximetil-1,3-dioxolan (cetal ciclic cu 5 membrii) și 5-hidroxi-1,3-dioxan (cetal ciclic cu 6 membrii). Glicerol formalul, obținut prin condensarea glicerinei cu formaldehidă, reprezintă un potențial eco-solvent, poziționat în familia solvenților polari protici, împreună cu alcoolii și polioli cu catenă scurtă, datorită tendinței ridicate de a forma legături de hidrogen. Proprietățile glicerol formalului ca și potențial eco-solvent, s-au testat din punct de vedere al volatilității, oxidabilității respectiv al stabilității în reacțiile de hidroliză în mediu apos. În general, presiunea de vapori la temperatura camerei ai solvenților derivați din glicerol este mai mică comparativ cu cei mai comuni și utilizați solvenți organici, ceea ce elimină riscurile cu privire la pericolul de inflamabilitate, toxicitate prin inhalare, expunere pe termen lung, poluarea aerului, etc. În ceea ce privește constanta dielectrică, polaritatea și hidrofobicitatea solvenților derivați din glicerol, acestea corespund spectrului de valori ai solvenților organici, prin urmare aceste pot fi considerați potențiali substituenți pentru majoritatea solvenților organici utilizați la scară industrială. Astfel, glicerol formalul s-a dovedit a fi un substitut bun pentru metil-izobutil-cetonă în procesele de preparare al ingredientelor farmaceutice active. De asemenea este optim pentru a substitui solvenți organici precum: ciclohexanona, terpenele respectiv butil-diglicol eterul. Datorită acestor proprietăți glicerol formalul este utilizat în industria farmaceutică ca și aditiv pentru soluții injectabile, ca și agent transportor de substanțe active pentru sisteme de eliberare controlată, respectiv pentru prepararea ingredientelor farmaceutice active. Pentru aplicații în administrarea parenterală a medicamentelor, solventul utilizat trebuie să îndeplinească criteriul de a fi biocompatibil și lipsit de toxicitate.

Procedeele de obținere a acetalilor glicerinei prin condensarea cu aldehide sau cetone, sunt studiate de mult timp, însă dificultatea de a conduce procesul cu o selectivitate mărită și cu randamente ridicate, duce la un preț de cost ridicat al acetalilor.

Brevetul WO 022263/2010, descrie un procedeu de obținere a glicerol formalului prin condensarea glicerinei brute cu paraformaldehidă, în cataliză acidă omogenă, prin utilizarea acidului sulfuric. S-a utilizat exces de glicerină, iar recuperarea glicerol formalului format s-a realizat prin distilare fracționată. Principalul dezavantaj al acestui procedeu îl constituie catalizatorul omogen, care nu poate fi recuperat din amestecul de reacție, fiind necesară și o etapă de neutralizare.

Brevetul CN 101747311/2013 descrie o metodă de sinteză a glicerol formalului prin reacția glicerinei cu soluție apoasă de formaldehidă, utilizând lichide ionice ca și catalizator. Chiar dacă metoda propusă are avantajul unor condiții blânde de reacție, un randament ridicat și oferă posibilitatea de reutilizare a catalizatorului, dezavantajul metodei constă în catalizatorii lichide ionice, care au prezintă un preț de cost ridicat și dificultate de îndepărtare a impurităților. Un alt dezavantaj este utilizarea soluției apoase de formaldehidă, care introduce în sistem o cantitate mare de apă, iar la utilizări industriale acest lucru presupune un reactor cu volum mai mare. În plus această apă trebuie recuperată din sistem, implicând un consum mare de energie.

De asemenea, **Brevetul CN 101962377/2011** descrie o metodă de sinteză a glicerol formalului din glicerină și soluție apoasă de formaldehidă, tot catalizată de lichide ionice dicationice, care utilizează hexanul ca agent de îndepărtare a apei din sistem. Dezavantajul metodei constă în utilizarea unui solvent pentru îndepărtarea apei din sistem.

Brevetul WO 010527/2009 descrie o metodă de obținere a glicerol acetalilor ai formalhidei, acetalhidei, propioalhidei sau butilalhidei, în cataliză heterogenă, pe rășini schimbătoare de ioni. S-a utilizat exces mare de aldehydă, raportul molar de glicerină: aldehydă fiind cuprins între 1:2 și 1:10, iar rășinile schimbătoare de ioni, au un preț de cost ridicat și este necesară reactivarea acestora.

Într-un alt brevet, **DE 19648960/ 1998**, se propune de asemenea utilizarea unui exces de aldehydă sau cetonă, în prezența unui catalizator acid omogen, iar în timpul distilării se îndepărtează excesul de aldehydă sau cetonă împreună cu apa formată în reacție. În plus față de dezavantajul surplusului mare de aldehide sau cetone utilizat, brevetul propune utilizarea de catalizatori omogeni precum acidul p-toluensulfonic, fiind necesară și etapa de neutralizare.

Brevetul **WO 093015/2005** descrie o metodă de preparare a glicerol acetalilor, din glicerina rezultată din procesul de obținere a biodieselului, la temperaturi ridicate și presiune, randamentul în acetali fiind sub 80%.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea glicerol formalului prin reacția glicerinei cu p-formaldehidă, în condiții blânde de reacție, într-un sistem catalitic heterogen, problemă de coroziune redusă a utilajelor și foarte puternică perspectivă de aplicare industrială.

În acest scop s-au sintetizat catalizatori acizi cu structuri mezoporoase pe bază de acid fosfowolframic (PW), deșu în diferite concentrații (10-40%) pe silice mezoporoasă de tip HMS și MCM-41. Structura de tip HMS (HMS:Hexagonal Mesoporous Silica) are un sistem bidimensional de pori de tip vermicular, proprietatile texturale fiind similare cu MCM-41. Structura de mezopori HMS este mai hidrofobă în comparație cu MCM-41, ceea ce poate fi avantajos pentru stabilitatea hidrotermală în prezența apei rezultate din mediul de reacție.

Catalizatorii obținuți au fost testați în reacția de acetalizare, în sistem bifazic discontinuu (glicerina lichidă, p-formaldehida- solidă), fără utilizarea unui solvent, la presiune atmosferică și temperatura de 100°C...140°C, raport molar glicerină/p-formaldehidă 1:1.

Exemplu nr. 1

Se adaugă 1 mol de glicerină în reactor, se pornește încălzirea, iar cand aceasta ajunge la temperatura de 60°C, se dozează p-formaldehida (1 mol formaldehydă), sub agitare continuă. Se observă formarea unei mase cu aspect de pasta vâscoasă de culoare alb lăptos. Se continuă încălzirea până la 140°C, când se adaugă 3 g catalizator 20PW/HMS . Odată cu descompunerea

p-formalhidei la formalhidă, masa de reacție își modifică aspectul și trece de la o consistență vâscoasă de culoare albă la un lichid cu vâscozitate scăzută, de culoare ușor gălbuie. După 3 ore, reacție este finalizată, obținându-se un randament în glicerol formal de 56,95%.

Exemplul nr. 2

Se adaugă 1 mol de glicerină în reactor, se pornește încălzirea, iar când aceasta ajunge la temperatura de 60°C, se dozează p-formalhidea (1 mol formalhidă), sub agitare continuă. Se observă formarea unei mase cu aspect de pasta vâscoasă de culoare alb lăptos. Se continuă încălzirea până la 120°C, când se adaugă 3 g catalizator 30PW/HMS . Odată cu descompunerea p-formalhidei la formalhidă, masa de reacție își modifică aspectul și trece de la o consistență vâscoasă de culoare albă la un lichid cu vâscozitate scăzută, de culoare ușor gălbuie. După 2,5 ore, reacție este finalizată, obținându-se un randament în glicerol formal de 99%.

Exemplul nr. 3

Se adaugă 1 mol de glicerină în reactor, se pornește încălzirea, iar când aceasta ajunge la temperatura de 60°C, se dozează p-formalhidea (1 mol formalhidă), sub agitare continuă. Se observă formarea unei mase cu aspect de pasta vâscoasă de culoare alb lăptos. Se continuă încălzirea până la 120°C, când se adaugă 3 g catalizator 30PW/MCM 41 . Odată cu descompunerea p-formalhidei la formalhidă, masa de reacție își modifică aspectul și trece de la o consistență vâscoasă de culoare albă la un lichid cu vâscozitate scăzută, de culoare ușor gălbuie. După 2,5 ore, reacție este finalizată, obținându-se un randament în glicerol formal de 88%.

REVENDICĂRI

1. Metoda de obținere a glicerol formalului din glicerină și formaldehidă, pe catalizator cu structură mesoporoasă, de acid fosfowolframic depus pe silice mesoporoasă.
2. Procedeu de obținere a glicerol formalului, conform revendicării nr. 1, în care sursa de formaldehidă este p-formaldehida, astfel evitându-se introducerea apei în sistem.
3. Procedeu de obținere a glicerol formalului, conform revendicării nr. 1 fără utilizarea unui solvent.
4. Procedeu de obținere a glicerol formalului, conform revendicării nr. 1, în care silicea mesoporoasă este de tip HMS sau MCM 41.