

4854709

**Струнина Ирина Борисовна**

**ОДНОСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  
ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИН ГИДРОХЛОРИДА – БИОЦИДА  
ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата технических наук

29 СЕН 2011

Казань – 2011

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории ООО «Базис» г. Уфа.

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**ГУРЕВИЧ Пётр Аронович**

**Официальные оппоненты:** доктор технических наук, профессор  
**ШИПИНА Ольга Терентьевна**  
кандидат технических наук, доцент  
**ГЛАЗЫРИН Андрей Борисович**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», г. Москва

Защита состоится 21 ОКТЯБРЯ 2011 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по адресу: 420015, г. Казань, ул. К.Маркса, д. 68, корпус «А», зал заседаний Ученого совета (аудитория А-330).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Автореферат размещён на официальном сайте ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» – <http://www.kstu.ru>

Автореферат разослан «8» СЕНТЯБРЯ 2011 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета



Нугуманова Г.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Ускоренное развитие агропромышленного комплекса должно обеспечить увеличение продукции сельского хозяйства за счёт всемерной интенсификации сельскохозяйственного производства.

Большой урон животноводству, птицеводству и растениеводству наносят бактериальные, вирусные и грибковые заболевания.

Для предотвращения распространения болезней животных и растений разработаны профилактические и лечебные мероприятия с использованием различных средств, в частности, на основе гуанидина. Они предназначены для борьбы с инфекционными заболеваниями сельскохозяйственных животных и культурных растений (*полисепт, биопаг, фосфопаг, метацид*). В ряде лекарственных препаратов (*сульгин, буформин, бизумаль, амилорид, сферорозин, гуанфацин, стрептомицин*) содержится гуанидиновая группировка.

Полигуанидиновые препараты характеризуются быстротой действия и высокой эффективностью, и, что весьма существенно, низкой токсичностью.

**Актуальность работы.** Успехи, достигнутые в области синтеза полигуанидиновых биологически-активных веществ, предопределили возросший интерес к разработке доступных технологичных экологически приемлемых методов промышленного производства полигуанидинов.

Среди полигуанидинов особое внимание заслуживают полигексаметиленгуанидины, проявляющие разнообразные бицидные свойства. Анализ литературных и патентных данных по способам получения полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ) свидетельствует, что существующие методы включают несколько стадий, сопровождаются образованием побочных продуктов, в частности, токсичного меламина. Кроме того, образуются отходы производства, которые необходимо утилизировать. Это и определяет **актуальность проведённой работы.**

**Цель исследования** – разработка рационального технологичного и экономически эффективного метода синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ), изучение его биологической активности и установление влияния степени поликонденсации ПГМГ на бицидные свойства.

**Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:**

- провести анализ закономерностей и особенностей реакции гидрохлорида гуанидина с гексаметилендиамином, описанных в патентной и научной литературе, и поиск более технологичного способа синтеза ПГМГ (в лаборатории и на пилотной установке);

- разработать технологическую схему безотходного одностадийного метода производства ПГМГ и бицидного препарата на его основе с использованием стандартного технологического оборудования;

- установить показатели качества продукции;

- создать опытно – промышленную установку производства ПГМГ и препарата «Роксацин», наработать опытную партию и провести широкие производственные испытания биологической активности.

**Научная новизна:**

- впервые системно изученное взаимодействие дициандиамида, хлорида аммония и гексаметилендиамина в различных комбинациях показало возможность получения с высоким выходом полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в одну стадию;

- разработан новый одностадийный метод синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида, на основе которого создано безотходное производство эффективного биологически активного средства «Роксацин» с использованием стандартного технологического оборудования и доступного сырья;

- впервые изучено влияние степени поликонденсации ППМГ на активность в отношении некоторых штаммов микроорганизмов.

**Практическая значимость диссертации:**

- создана опытная установка с замкнутым циклом по производству полигексаметиленгуанидин гидрохлорида с использованием отхода производства – аммиака – для выработки азотного удобрения – сульфата аммония;

- выпущена опытная партия технического продукта в количестве 5 тонн;

- реализован в промышленном масштабе процесс получения полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и на его основе создано производство «Роксацина» мощностью 50 тонн в год по действующему веществу с использованием стандартного технологического оборудования;

- проведены широкие производственные испытания «Роксацина», подтвердившие его высокую эффективность, благоприятные токсикологические характеристики, что позволило использовать препарат для лечебной профилактики объектов Россельхознадзора (на территории Республики Башкортостан, Краснодарского края и Республики Адыгея).

**Личный вклад автора** заключается в постановке цели и задач для их реализации, непосредственном участии в проведении основных экспериментов и в проектировании технологических схем, подборе материалов для организации производства, систематизации полученных результатов, формулировании научных положений и выводов, обсуждении и интерпретации экспериментальных результатов, включая данные биологических исследований.

**Публикации и апробация работы.** Основное содержание диссертации изложено в 14 публикациях, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 7 тезисах докладов, 1 патенте. Материалы работы докладывались на: X Международной конференции молодых учёных (Казань, 2009); II съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов России (Казань, 2009); Всероссийской научно – практической конференции с международным участием в рамках XIX Международной специализированной выставки «АгроКомплекс-2009» часть III, Уфа; Международной конференции, посвященной 80-летию Самарской НИВС Россельхозакадемии – г. Самара; X Международной конференции молодых учёных “Пищевые технологии и биотехнологии” г. Казань; Международной научно – методической конференции “Методы изучения продукционного процесса растений и фитоценозов” г. Нальчик; Всероссийской научно – практической конференции «Инновационные и высокие технологии XXI века» г. Нижнекамск, 2009.

**Объём и структура диссертации:** Диссертация изложена на 150 странице машинописного текста, включает 27 таблиц, 17 рисунков, библиографию - 121 ссылки, приложения на 29 страницах.

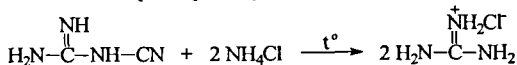
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Изучение процесса получения гидрохлорида полигексаметиленгуанидина

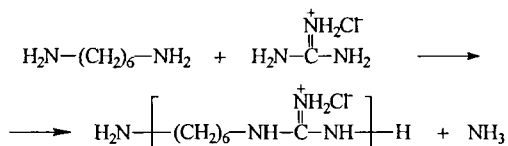
Первоначально нами был изучен процесс получения ППМГ, неполные данные о котором опубликованы в патентной литературе. Способ оказался достаточно сложным для реализации его крупнотоннажного производства.

На первом этапе в специальной дробилке измельчают дициандиамид и хлористый аммоний. Затем славляют образовавшуюся смесь в реакторе при температуре 200 °С. На втором этапе полученный расплав по обогреваемой линии направляют во второй реактор, куда постепенно вводят расплав гексаметилсндиамина. Реакционную массу нагревают до 170-200 °С.

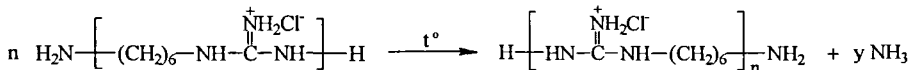
На первой стадии технологического процесса дициандиамид взаимодействует с хлоридом аммония с образованием гидрохлорида гуанидина.



На второй стадии осуществляют его конденсацию с гексаметилендиамином:

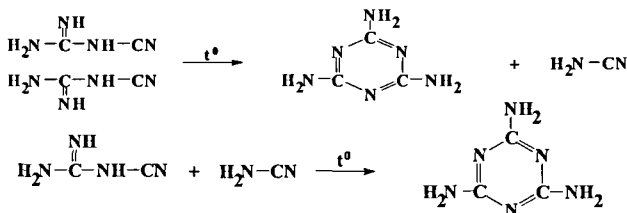


Дальнейшее нагревание приводит к удлинению цепи, которое можно представить схемой:



Было установлено, что количество выделившегося аммиака позволяет определять длину цепи полимерного ПГМГ (поскольку кинетическое уравнение выделения  $\text{NH}_3$  нелинейно, указан коэффициент  $y$ ).

В исследуемом патентном методе синтез целевого соединения приходилось проводить, как уже отмечено, в две стадии. Кроме того, методом ВЭЖХ было обнаружено, что в продукте – ПГМГ – присутствует в качестве примеси токсичный меламин, который мог образоваться в результате термического превращения дициандиамида (ДЦДА):



Кроме того, выход целевого соединения полигексаметиленгуанидин гидрохлорида не превышал 70%.

Выявленные недостатки метода получения ПГМГ по патенту (2 стадии, присутствие токсичного меламина, недостаточно высокий выход) побудили рассмотреть возможность синтеза целевого соединения в одну стадию.

Для организации промышленного производства ПГМГ необходимо было иметь сведения о процессах, протекающих при различных комбинациях и соотношениях реагентов.

С этой целью методом ДТА изучено поведение реагирующих компонентов, взятых попарно: гексаметилендиамин (ГМДА) и хлорид аммония (ХА); дициандиамид (ДЦДА) и ХА; ГМДА и ДЦДА и «все в одном реакторе». Термохимические превращения компонентов реакции изучали термогравиметрически в динамических условиях при скорости нагрева 2,5 град/мин.

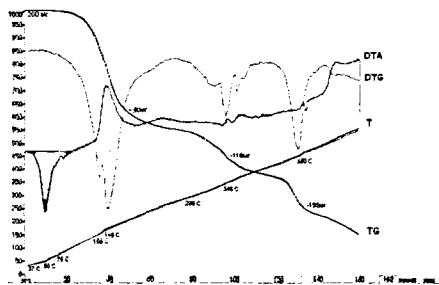


Рис. 1. Дериватограмма взаимодействия ГМДА и ДЦДА

Термогравиметрическое изучение взаимодействия эквимольных количеств гексаметилендиамина (ГМДА) и дициандиамида (ДЦДА) (Рис. 1) свидетельствует, что взаимодействие возможно лишь при нагревании до температуры 120 °С с максимальной скоростью процесса при температуре 165 °С. При температуре 50 °С реакция не идет.

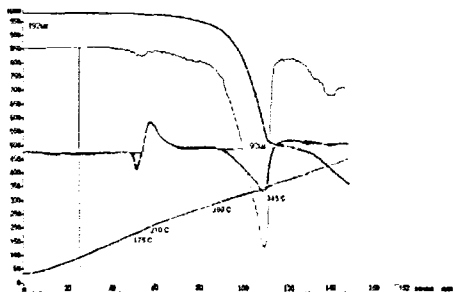


Рис. 2. Дериватограмма взаимодействия ДЦДА и ХА

Дериватограмма смеси дициандиамида (ДЦДА) и хлористого аммония (ХА) (Рис. 2) показывает, что взаимодействие дициандиамида и хлористого аммония начинается (после плавления бипарной смеси в интервале температур 165-179 °С) при температуре около 180 °С с максимальной скоростью развития процесса при 210 °С. Реакция ДЦДА и ХА при температуре 50 °С также не происходит.

Образование гидрохлорида гуанидина наблюдается в интервале температур 180-230 °С.

Дальнейший нагрев приводит к деструктивным процессам, сопровождающимся некоторой потерей массы (наибольшая потеря наблюдается в интервале температур 280-350 °С).

В патентной литературе описано получение гидрохлорида гуанидина при  $t = 80 - 150$  °С. Однако данные, полученные нами, свидетельствуют, что после плавления исходной смеси ХА и ДЦДА в интервале 165-179 °С образование гидрохлорида гуанидина начинается лишь при  $t = 180-182$  °С. Максимальной скорости процесса соответствует температура 210 °С.

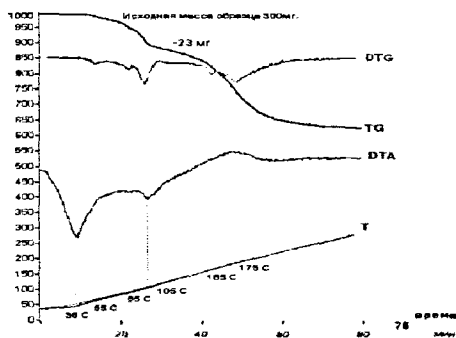
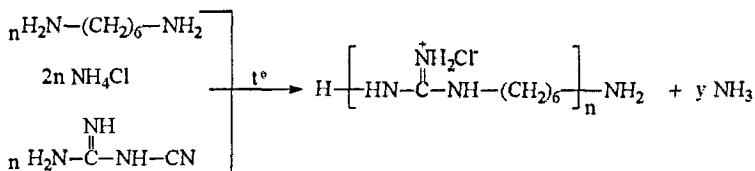


Рис. 3. Дериватограмма взаимодействия ГМДА, ДЦДА и ХА

Изучение термогравиметрического поведения тройной смеси: ГМДА, ДЦДА и ХА (Рис. 3.) показывает, что изменения начинаются уже при 38 °С, а взаимодействие – с потерей массы выделяющегося аммиака – при 50 °С, что не наблюдалось ни в одном из предыдущих вариантов – при нагревании как индивидуальных компонентов, так и взятых попарно.

Таким образом, оказалось, что нагрев смеси всех трёх реагентов сразу приводит к образованию целевого соединения полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ). (Одностадийный процесс получения ПГМГ можно представить схемой, в которой выделение аммиака обозначено у, поскольку кинетическое уравнение взаимодействия компонентов не линейное):



Кинетические закономерности процесса получения ПГМГ изучены термогравиметрически в изотермических условиях (Рис. 4, 5).

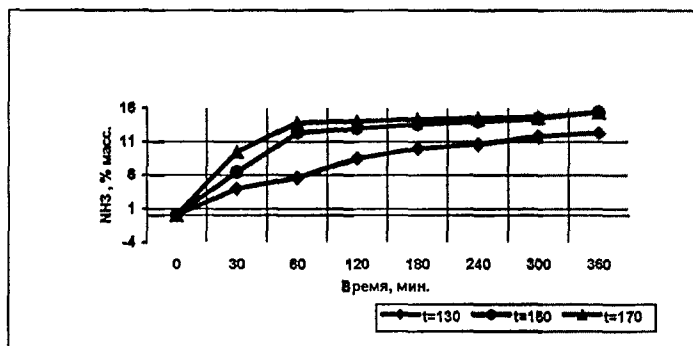


Рис. 4. Влияние времени реакции ГМДА, ДЦДА и ХА при различной температуре на количество выделившегося аммиака

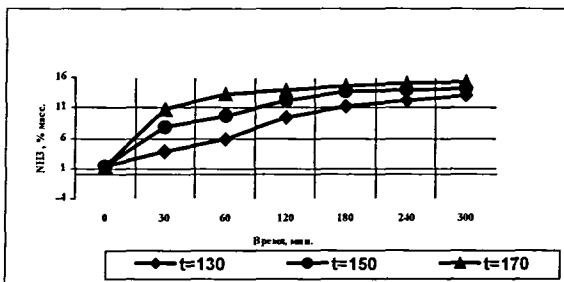


Рис. 5. Влияние времени нагрева ГМДА, ДЦДА и ХА на количество выделившегося аммиака при начальном предварительном нагревании реакционной смеси при 50 °С в течение 1 часа.

Данные (Рис. 4) свидетельствуют, что при 150 °С и 170 °С за 6 часов нагревания смеси ГМДА, ДЦДА и ХА происходит выделение аммиака - 15,3 % от исходной навески. Это соответствует степени поликонденсации ПГМГ  $n = 10$ .

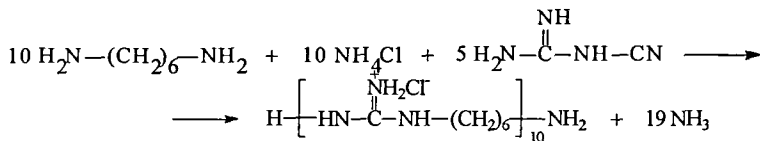
Если нагревать 6 часов при 130 °С выделяется 12,2 % аммиака от исходной массы реагирующих веществ. Степень поликонденсации при этом  $n = 2$ .

В случае предварительного нагревания реакционной смеси до 50 °С, затем 60-70 °С в течение 1 часа, и последующем проведении процесса при 130 °С, 150 °С и 170 °С - соответствующая конверсия - выделение 15,3 % аммиака - наблюдается за 240 минут.

В соответствии с законом Стефана-Больцмана, излучение тепловой энергии через стенку реактора (теплопотери) пропорционально абсолютной температуре в четвёртой степени. Поэтому осуществление реакции в первый час при 50 °С - 70 °С вместо 150 °С приводит к уменьшению тепловых потерь, что, соответственно, благоприятно отразится на себестоимости продукции.

Реализация подобного температурного профиля технологического процесса приводит к снижению вероятности образования побочных продуктов из-за возможного локального повышения температуры в реакционной зоне. Как оказалось, в конечном целевом соединении - по данным ВЭЖХ - отсутствуют даже следы токсичного меламмина.

Таким образом, найден одностадийный способ получения ПГМГ, в том числе со степенью поликонденсации  $n = 10$ , который можно представить следующей схемой:



Выход целевого продукта близок к количественному.

С целью выяснения влияния степени поликонденсации на биологическую активность был проведён скрининг мономера и специально полученных олигомеров ПГМГ с различной степенью поликонденсации (Табл. 1). (Следует заметить, что в патентной литературе этот вопрос ранее систематически не исследован).

Экспериментально было установлено, что оптимальными антибактериальными свойствами отличается ПГМГ со средней степенью поликонденсации  $n = 10$ . Так, тестирование, проводимое методом последовательных разведений, показало, что наибольшую активность в концентрации 1,9 мкг/мл против *St. aureus* ПГМГ проявлял при средней степени поликонденсации 10.

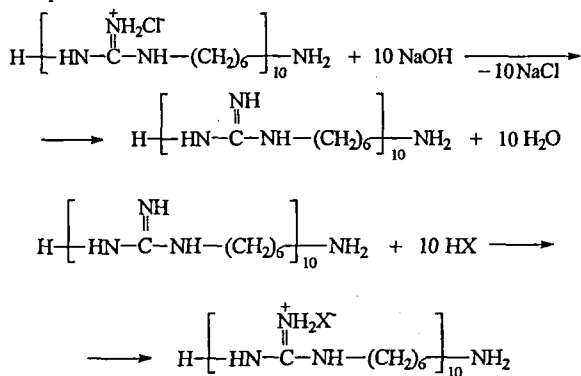


Таблица 1. Влияние степени поликонденсации ПГМГ на активность в отношении некоторых штаммов микроорганизмов, минимальная подавляющая концентрация (МПК) мкг/мл

Степень поликонденсации	Культура микроорганизма, мкг/мл			
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli A-20</i>	<i>Salmonella dublin</i>	<i>St. aureus</i>
1	250	250	31,25	62,5
7	125	62,5	31,25	125
10	62,5	62,6	62,5	1,9
15	250	250	15,6	15,6
20	62,5	125	15,6	15,6

Перед проектированием технологической схемы промышленного производства ПГМГ было изучено влияние на биологическую активность анионного фрагмента (в качестве противоиона) полигексаметиленгуанидина. Гидрохлорид ПГМГ нейтрализовали водным раствором гидроксидом натрия; фильтровали, промывали на фильтре дистиллированной водой, затем образовавшееся основание обрабатывали соответствующей кислотой и очищали образующуюся соль перекристаллизацией из водно-спиртового раствора.

Схема протекания реакций:



где X = Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, J<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, <sup>-</sup>OSO<sub>3</sub>H, <sup>-</sup>OP(O)(OH)<sub>2</sub>.

Выход солей составил 47-52 %, что обусловлено потерями при их очистке перекристаллизацией. (Заметим, что поскольку соли ПГМГ нарабатывались только для скрининга, специально увеличением выхода не занимались).

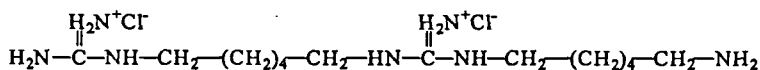
Таблица 2. Антимикробная активность солей ПГМГ, минимальная подавляющая концентрация (МПК) мкг/мл

Солеобразующая кислота	Культура микроорганизма							
	<i>Escherichia coli</i> 4-20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Kluyvera cryocrescens</i>	<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus</i> Gr E.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida</i>
HNO <sub>3</sub>	55,2	44,2	55,2	47,9	44,2	44,2	40,5	29,5
HI	55,2	51,6	55,2	55,2	44,2	44,2	66,3	36,8
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	58,9	51,6	58,9	62,6	44,2	51,6	66,3	36,8
HCl	62,6	55,2	51,6	58,9	44,2	58,9	51,6	33,1
HBr	58,9	51,6	47,9	51,6	36,8	62,6	55,2	29,5
HF	55,2	51,6	51,6	47,9	44,2	55,2	51,6	44,2
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	66,3	55,2	58,9	55,2	40,5	62,6	58,9	47,9
Препараты, используемые в ветеринарной медицине								
Левомецитин	81,0	66,3	77,3	88,4	55,2	92,0	95,7	36,8
Фуразолидон	95,7	58,9	66,3	55,2	70,0	84,7	73,6	29,5
Сульфадимезин	66,3	70,1	73,6	66,3	62,6	58,9	81,0	29,5

Результаты экспериментов представлены в табл. 2. Хотя некоторые соли проявляют несколько большую активность по сравнению с гидрохлоридом, мы посчитали целесообразным использовать солянокислые производные. Это, прежде всего, связано с их оптимальными потребительскими свойствами: высокой способностью подавлять развитие патогенных микроорганизмов, простотой приготовления рабочих растворов вследствие хорошей растворимости в воде. Кроме того, гидрохлорид ПГМГ обладает минимальной гигроскопичностью по сравнению с остальными солями, что позволяет хранить и транспортировать его даже в бумажной таре.

Весьма существенно, что данные антимикробной активности гидрохлорида ПГМГ приведённые в табл. 2, свидетельствуют, что его МПК ниже, чем у препаратов, используемых в ветеринарной медицине в настоящее время.

Степень поликонденсации (n) ПГМГ определяли методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H по соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов, относящихся к -CH<sub>2</sub>- группам, связанным с гуанидиновыми фрагментами (хим. сдвиг δ = 3,3 м.д.), и протонов -CH<sub>2</sub>- групп (хим. сдвиг δ = 2,9 м.д.), связанных с NH<sub>2</sub>.



Сигнал δ = 1,53 м.д. соответствует протонам -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-метиленовых групп, не связанных с азотом. При увеличении числа мономерных звеньев в ПГМГ отношение интенсивностей сигнала при 3,3 м.д. к интенсивности сигнала при 2,9 м.д. возрастает.

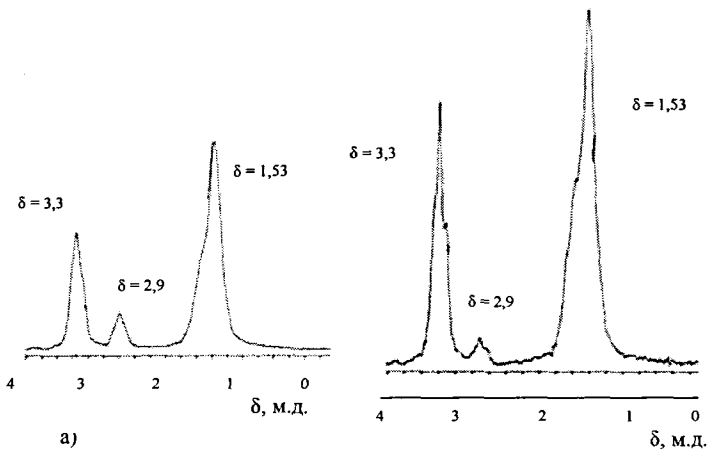


Рис. 6 ЯМР  $^1\text{H}$  спектры ПГМГ со средней степенью поликонденсации ( $n$ ):  
а) 2; б) 10.

Поскольку существует принципиальная возможность образования разветвлённой структуры ПГМГ, методом ACD/Lab были рассчитаны спектральные  $^1\text{H}$  – характеристики модельных соединений. Структура одного из таких соединений представлена на рис. 7.

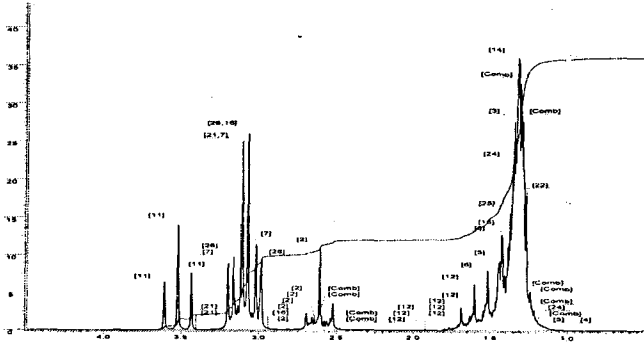
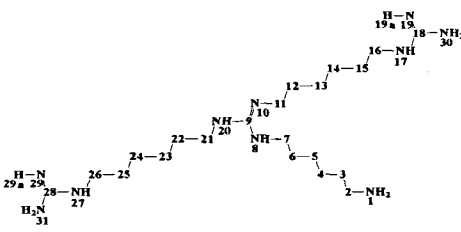


Рис. 7  
Модельная структура  
и расчётный ЯМР  $^1\text{H}$ -  
спектр ПГМГ с  
разветвлённой  
структурой.

Как видно из Рис. 7 при наличии разветвления у иминного атома азота в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  должен присутствовать триплет протонов  $\text{CH}_2$  группы, расположенной рядом с иминным азотом (№ 11) с хим. сдвигом 3,5 м.д. (расчётное значение хим. сдвига  $3,52 \pm 0,14$  м.д.). Наличие разветвления у аминного атома азота приводит к появлению триплетов метиленовых протонов соседнего с этим атомом (№ 2 и № 20, Рис. 8) с хим. сдвигом в области 2,6 м.д. Отсутствие этих сигналов в экспериментальных спектрах (Рис. 6) свидетельствует о том, что полученные представители ПГМГ имеют линейное строение.

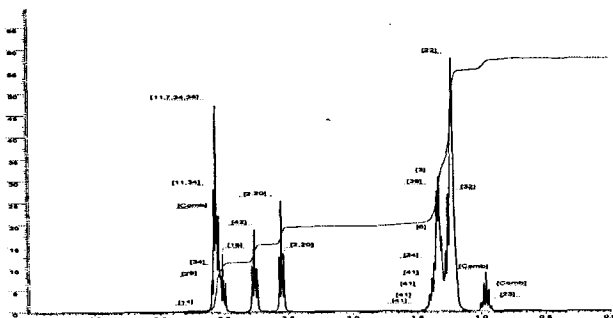
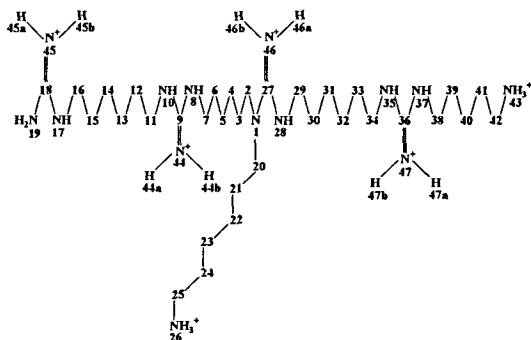


Рис. 8 Модельная структура ПГМГ и расчётный спектр  $^1\text{H}$  при разветвлении за счёт протона вторичной amino-группы гуанидинового фрагмента.

Перед проектированием технологической схемы производства полигексаметиленгуанидин гидрохлорида была изучена коррозионная активность материалов обрабатываемых в процессе сред.

Установлено, что наиболее подходящим конструкционным материалом может быть нержавеющая сталь марки 12Х18Н10Т и титан ВТ-0-1, а в качестве прокладочных материалов – полипропилен, паронит, кислотостойкая резина (КЩС), фторопласт-4.

После установления оптимальной степени поликонденсации ПГМГ, выбора гидрохлорида в качестве целевого соединения, изучения его структуры, установления биологической активности, рассмотрения коррозионных характеристик промежуточных и конечных продуктов была разработана технологическая схема производства.

## 2. Принципиальная технологическая схема производства препарата «Роксацин»

Принципиальная технологическая схема получения гидрохлорида полигексаметиленгуанидина и его дальнейшей переработки в конечный товарный продукт «Роксацин» приведена на рис.9.

В реактор синтеза I ступени (поз.1), представляющий собой вертикальный аппарат из нержавеющей стали, марки 12X18H10T, оборудованный электрообогревом и перемешивающим устройством, загружают гексаметилендиамин (ГМДА). Его нагревают до 45-50 °С, включают мешалку и загружают хлористый аммоний и дициандиамид (ДЦДА). Температуру в зоне реакции поднимают до 60 – 70 °С и выдерживают при этой температуре в течение 1 часа.

Реакционную массу из реактора синтеза I ступени сливают в реактор синтеза II ступени, где поднимают температуру до 160 °С и выдерживают в течение 5 часов. Выделяющийся в процессе реакции аммиак проходит через обратный холодильник (поз.3), охлаждаемый водой, подаваемой в межтрубное пространство, и поступает на стадию синтеза сульфата аммония (поз.14).

После этого расплав охлаждают до комнатной температуры и измельчают в дробилке (поз.4), затем размалывают на мельнице (поз.5). Измельченный гидрохлорид полигексаметиленгуанидина направляют на стадию приготовления товарного продукта «Роксацин» в аппарат (поз.21), представляющий собой стальной эмалированный сосуд, оборудованный для обогрева горячей водой.

В аппарат (поз.21) из мерника (поз.22) заливают балансовое количество питьевой воды, включают мешалку, загружают расчётное количество полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и перемешивают до полного его растворения.

Образуется 20 %-ный водный раствор ПГМГ – «Роксацин», который центрифугируют (поз.23) и расфасовывают в 20-литровые полиэтиленовые канистры.

**Для утилизации аммиака - отхода производства препарата «Роксацин» - предложена следующая схема.**

Выделившийся в процессе синтеза ПГМГ аммиак поступает на стадию получения сульфата аммония в реактор (поз.14) – вертикальный аппарат из нержавеющей стали марки 12X18H10T, снабжённый перемешивающим устройством, барботёром и рубашкой для охлаждения водой.

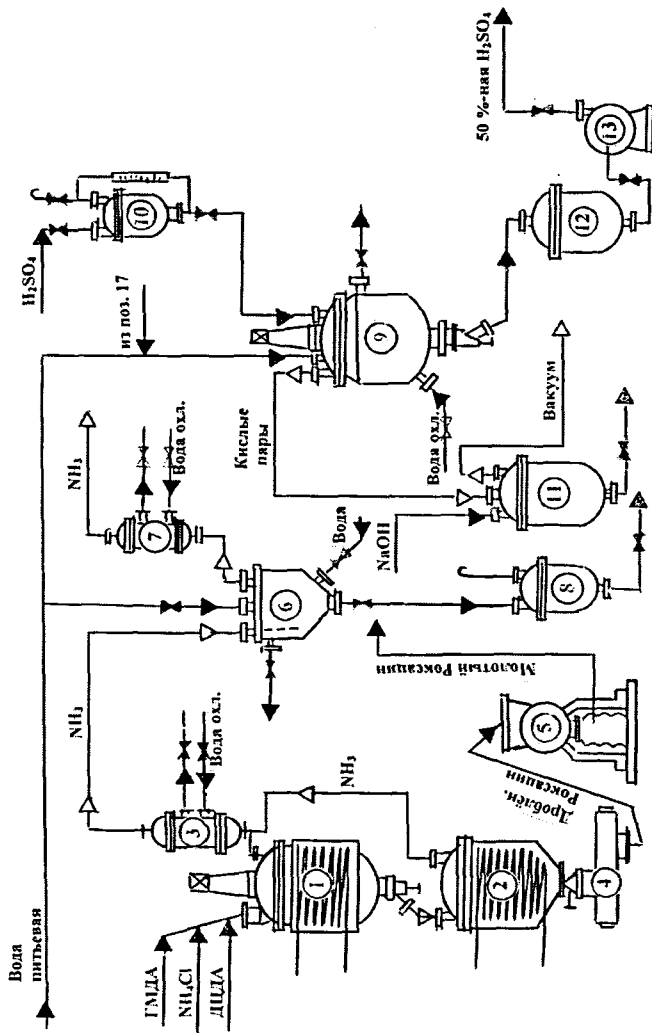
В аппарат (поз.9) для приготовления 50 %-ного раствора серной кислоты при включённой мешалке заливают необходимое количество воды и из мерника (поз.10) загружают расчётное количество концентрированной серной кислоты. Получают 50 %-ный раствор серной кислоты, который переводят в реактор синтеза сульфата аммония.

Водный раствор сульфата аммония в горячем состоянии направляют на центрифугу марки ФГН (на схеме не показано) для удаления от механических примесей.

Отфильтрованный раствор сульфата аммония высушивают с помощью вакуум-гребковой сушилки марки РВ-1,2-4ВТ-01, расфасовывают в бумажные мешки с полиэтиленовым вкладышем и отправляют потребителю.

Рис. 9

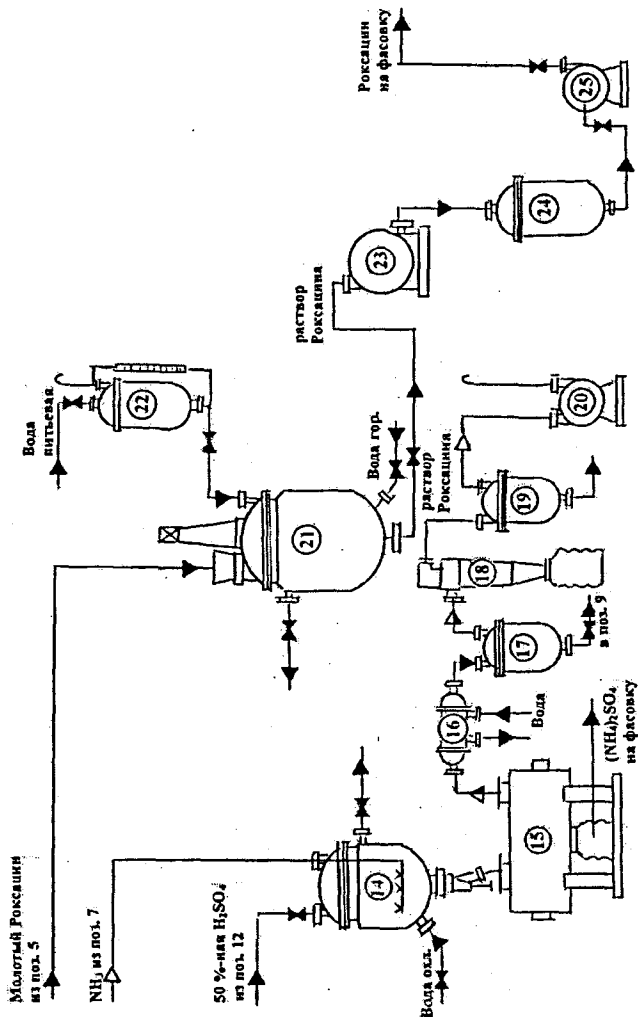
Технологическая схема установки производства Роксацина (лист 1)



1. Реактор синтеза I ступени
2. Реактор синтеза II ступени
3. Обратный холодильник
4. Дробилка технического продукта
5. Мельница технического продукта

6. Довушка
7. Обратный холодильник
8. Сборник ГМДА
9. Аппарат для приготовления 50%-ной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
10. Мельник H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
11. Нейтрализатор
12. Сборник
13. Насос

Технологическая схема установки производства Роксацина (лист 2)



22. Мерник воды  
23. Центрифуга  
24. Сборник Роксацина  
25. Насос

18. Циклон  
19. Коллекторный  
20. Насос  
21. Аппарат для приготовления препарата Роксацина

14. Реактор синтеза сульфата аммония  
15. Вакуум-гребковая сушилка  
16. Холодильник  
17. Сборник конденсата

Вакуум в сушилке создаётся водокольцевым вакуумным насосом ВВН (поз. 20). На вакуумной линии насоса расположен циклон (поз. 18) для предотвращения уноса сульфата аммония.

Водяной пар из вакуум-гребковой сушилки (поз.15) конденсируется в конденсаторе – холодильнике (поз.16), затем насосом возвращается в узел приготовления 50 %-ной серной кислоты (поз.9).

«Роксацин» должен соответствовать требованиям ТУ 9392-007-39988364-11 и изготавливаться по технологическому регламенту, утверждённому в установленном порядке.

Показатели качества «Роксацина» соответствуют требованиям и нормам, приведённым в таблице 3.

Таблица 3. Показатели качества «Роксацина»

Наименование показателей	Норма
Внешний вид	Прозрачная или желтоватая опалесцирующая жидкость
РН 1%-ного водного раствора	7,0 - 9,5
Массовая доля основного вещества, % масс.	20 ± 1,5

Срок годности 20 %-ного водного раствора ПГМГ («Роксацина») 3 года, субстанция термостабильна до 205 °С.

Метод определения массовой доли основного вещества основан на образовании цветного комплекса ПГМГ с красителем – *эозин*ом-*H* и последующим фотометрированием полученного раствора при длине волны 540 нм.

Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации ПГМГ гидрохлорида.

За результат анализа принимают среднее арифметическое трёх параллельных определений, абсолютное расхождение между которыми не превышает допускаемое, равное 1,0 %. Допускаемая относительная погрешность результатов анализа ± 0,8 % при доверительной вероятности 0,95.

Концентрацию водородных ионов (*pH*) определяют потенциометрически по Государственной Фармакопее Российской Федерации, издание 12, часть 1, стр.89.

Создание технологической схемы позволило на предприятии «Авангард» (г. Стерлитамак), выпустить 5 тонн ПГМГ и наработать 20 тонн препарата «Роксацин». Проведённые широкие производственные испытания показали, что он может использоваться для дезинфекции на объектах Россельхознадзора.

### 3. Изучение биологической активности препарата «Роксацин»

#### 3.1. Токсикологические показатели «Роксацина»

Для определения острой токсичности «Роксацина» при введении препарата в желудок крыс испытаны его дозы в диапазоне 1,5 – 12 г/кг. Препарат насыльно вводился в желудок с помощью металлического зонда. Испытано 5 доз (1,5; 3,5; 6,0; 9,0; 12,0). Каждая доза вводилась 6 животным. Контрольные животные получали воду в тех же объёмах.

Выявлены токсикологические характеристики ЛД<sub>50</sub> = 4100 ± 90 мг/кг. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76 препарат – малотоксичное соединение (4-й класс опасности). Коэффициент кумуляции, полученный по методу Лима (Lim et all) – 4,5, показано отсутствие у «Роксацина» свойств аллергена.

Все показатели крови и функционального состояния почек у опытных животных достоверно не отличались от контроля и не выходили за границу физиологической нормы для данных показателей.

Следовательно, «Роксацин», как малотоксичное соединение (4-й класс опасности), может использоваться во всех областях, где необходима защита объектов Ветсаннадзора (свинарники, коровники, птицефабрики, предприятия транспорта, мясо- и молокоперерабатывающих предприятий).

Проведены испытания «Роксацина» на эффективность биологического воздействия на вредоносные микроорганизмы в ряде хозяйств трёх регионов страны и по результатам получено Разрешение на его применение в Республике Башкортостан, Краснодарском крае и Республике Адыгея. (Акты испытаний и разрешения на применение представлены в Приложении).



### 3.2. Обеззараживание тест-поверхностей, обсеменённых тест-микроорганизмами

Таблица 4. Результаты опытов по обеззараживанию растворами «Роксацина» тест-поверхностей, контаминированных *E.coli* 1257

Концентрация раствора (% ДВ)	Время экспозиции (час)	Тест – поверхности						
		Нержавеющая сталь	Оцинкованное железо	Кафельная плитка	Металлическая плитка	Резина	Дерево	Бетон
0,25	0,5	-	-	±	+	+	+	+
	1	-	-	-	±	±	+	+
	24	-	-	-	-	-	+	+
0,5	0,5	-	-	-	±	-	+	+
	1	-	-	-	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	-	+	+
	24	-	-	-	-	-	+	+
1,0	1	-	-	-	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	-	+	+
	24	-	-	-	-	-	±	±
1,5	1	-	-	-	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	-	-	-
	24	-	-	-	-	-	-	-
2,0	1	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-

Примечания: (-) - обеззаражено; (+) - не обеззаражено; (±) - результат непостоянный.

Таблица 5. Результаты опытов по обеззараживанию растворами «Роксацина» тест-поверхностей, контаминированных *S. aureus* 209 P

Концентрация раствора (% ДВ)	Время экспозиции (час)	Тест – поверхности						
		Нержавеющая Сталь	Оцинкованное Железо	Кафельная плитка	Металлическая плитка	Резина	Дерево	Бетон
0,25	0,5	-	-	-	-	-	+	+
	1	-	-	-	-	-	+	+
	24	-	-	-	-	-	+	+
0,5	0,5	-	-	-	-	-	+	+
	1	-	-	-	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	-	+	+
	24	-	-	-	-	-	±	±
1	1	-	-	-	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	-	+	+
	24	-	-	-	-	-	-	-
1,5	1	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-
	24	-	-	-	-	-	-	-
2	1	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-

Примечания: (-) - обеззаражено; (+) - не обеззаражено; (±) - результат непостоянный.

Результаты изучения биологической активности «Роксацина» по эффективности при обеззараживании тест-поверхностей, обсеменённых различными тест-микроорганизмами представлены в таблицах 4 и 5.

Оказалось, что биологическая активность в значительной степени определяется типом материала обрабатываемых поверхностей и видом тест-микроорганизмов (Табл. 4).

Гладкие тест-поверхности из нержавеющей стали, оцинкованного железа, кафеля были обеззаражены 0,25% по действующему веществу) ДВ раствором «Роксацина» при расходе 0,25 - 0,3 л/м<sup>2</sup> и экспозиции 1 час.

Для обеззараживания метлахской плитки и резины потребовалось воздействие 0,5% по действующему веществу (ДВ) раствора при той же экспозиции. Обеззараживание тест-объектов из дерева и бетона достигали после обработки 1,5% по ДВ при норме расхода 0,5 л/м<sup>2</sup> и экспозиции 3 часа (Табл. 4)

Как следует из таблицы 5, обеззараживание тест-поверхностей из нержавеющей стали, оцинкованного железа, кафельной и метлахской плитки, резины, контаминированных золотистым стафилококком, наступало после воздействия 0,25 % по действующему веществу (ДВ) раствора дезинфицирующего средства из расчёта 0,25-0,3 л/м<sup>2</sup> и экспозиции 30 мин; обеззараживание тест-поверхностей из дерева и бетона было отмечено после орошения 1 %-ным раствором по ДВ при норме расхода 0,5 л/м<sup>2</sup>, экспозиции 24 часа и 1,5% по ДВ раствором при экспозиции 1 час.

Таким образом, лабораторные опыты показали, что биологическая активность «Роксацина» в значительной степени зависит от типа материала обеззараживаемых поверхностей (наиболее трудно поддающимися обеззараживанию были тест-поверхности из дерева и бетона), характера их инфицирования (стафилококк менее устойчив к действию испытуемого дезинфицирующего средства, чем кишечная палочка).

### 3.3. Изучение возможности использования «Роксацина» в растениеводстве

Обработка семян «Роксацином» в концентрации 0,01 % вызвала стимуляцию роста проростков пшеницы, за счёт подавления фитопатогенной микрофлоры, примерно на 10 % в сравнении с контролем (вода) (табл. 6). Увеличение концентрации до 0,1 % приводило к небольшому подавлению роста *колеоптиля*. При этом рост корня не ингибировался.

Таблица 6. Влияние обработки семян «Роксацином» на рост проростков пшеницы

Орган	Контроль (вода)	Роксацин		
		0,01%	0,05%	0,1%
Корень (мм)	30,4	34,9	31,4	30,5
Колеоптиль (мм)	7,5	9,8	8,1	6,5

Оценка фунгицидной активности по отношению к грибам – возбудителям инфекций у растений, а также бактериям выявила четкий фунгистатический и антибиотический эффект «Роксацина» (табл. 7) в концентрации 1 %. Снижение концентрации препарата снимало ингибирующее действие. При этом чувствительнее был гриб *B. sorokiniana*, вызывающий корневые гнили пшеницы от фазы прорастания семян до фазы кушения. Из двух видов бактерий бациллы были более чувствительны к препарату, чем *псевдомонады*.

Таблица 7. Фунгицидная и антибиотическая активность «Роксацина»

Микроорганизм	Площадь подавления роста, мм <sup>2</sup>		
	0,01 %	0,1 %	1 %
<i>Fusarium oxysporum</i>	Нет подавления	Нет подавления	225
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	Нет подавления	Нет подавления	1200
<i>Penicillium lividum</i>	225	225	100
<i>Bacillus subtilis 26D</i>	120	156	289
<i>Pseudomonas sp.</i>	100	Угнетение	Угнетение

Оценка развития корневых гнилей в условиях полевого опыта (2008 г.) выявила защитный эффект «Роксацина» (табл.8). Распространенность и развитие корневых гнилей было примерно на 40 % ниже, чем в контрольном варианте. Коммерческий биопрепарат «Фитоспорин-М» уступал «Роксацину» по эффективности защиты растений. При этом самый лучший защитный эффект проявил эталон - «Раксил», приобретаемый по импорту и, к тому же, не являющийся производным гуанидина.

Таблица 8. Распространенность и развитие корневых гнилей пшеницы в фазе кушения

Показатель, %	Контроль	«Роксацин»	«Фитоспорин-М»	«Раксил»
Распространенность	3,5	2,1	3,7	1,3
Развитие	1,3	0,8	1,1	0,3

Изучение биологической активности «Роксацина» выявило фунгицидный и антибиотический эффект у препарата в отношении к возбудителям корневых гнилей пшеницы и плесневого гриба *P. lividum*. Препарат подавлял развитие бактерий *in vitro*. В концентрациях менее 0,1% «Роксацин» не оказывал фитотоксического действия на проростки пшеницы. Обработка семян пшеницы «Роксацином» снижала распространение корневых гнилей и интенсивность их развития на растениях.

Таким образом, «Роксацин» может служить основой для разработки средств защиты зерновых культур от болезней, снижающих продуктивность растений и качество растительной продукции.

Необходимо отметить, что показатели высокой активности тех или иных фунгицидов не являются репарационными при их использовании в качестве протравителей семян. Существенное значение имеет также их свойство не оказывать ингибирующее влияние на всхожесть и энергию прорастания семян.

По ГОСТ 12038 – 84 нами изучено влияние «Роксацина» на всхожесть и энергию прорастания.

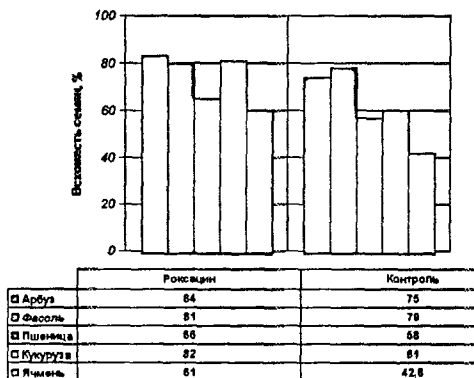


Рис. 10. Определение всхожести семян, обработанных 0,5%-ным раствором «Роксацина» и 0,5 *Bacillus sp.*,%

(Результат определения всхожести и энергии прорастания округляли до целого числа).

Таблица 9. Определение энергии прорастания семян (по 50 семян в каждой пробе)

№ п/п	Показатели проросших семян					
	<i>Bacillus</i> <i>sp.</i> , шт.	Средняя энергия, %	«Роксацин», шт.	Средняя энергия, %	Контроль, шт.	Средняя энергия, %
Арбуз	44,49	94	47,48	96	39,42	81
	48,46		48,49		40,41	
Фасоль	43,42	87	42,41	84	43,42	84,5
	45,44		43,42		43,41	
Пшеница мягкая	39,42	82,5	44,42	83	39,37	73
	43,41		40,40		35,35	
Кукуруза	47,46	93,5	48,46	94,5	44,45	87
	48,49		48,47		43,42	
Ячмень	38,41	80,5	43,42	84	29,31	58,8
	40,42		42,41		30,33	

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые системно исследовано взаимодействие дициандиамида, гексаметилендиамина и хлорида аммония в различных комбинациях реагентов:

- осуществлён в одну стадию синтез полигексаметиленгуанидин (ПГМГ) гидрохлорида с высоким выходом;

- разработана научно - техническая документация для создания производства ПГМГ;

- разработан и внедрён в опытно – промышленном масштабе рациональный технологический процесс производства гидрохлорида ПГМГ и выпущена опытная партия технического продукта в количестве 5 тонн;

- установлены критерии качества продукции;

- изучены коррозионные характеристики обрабатываемых в процессе получения целевого продукта сред, позволившие выбрать материал для подбора стандартного технологического оборудования, изготовленного из доступных конструкционных материалов;

- решены экологические проблемы нейтрализации газовых выбросов аммиака, образующегося в качестве побочного продукта, организацией производства азотного удобрения – сульфата аммония;

- реализовано в промышленном масштабе безотходное производство полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и на его основе организован выпуск биологически активного препарата «Роксацин» мощностью 50 тонн в год с использованием стандартного технологического оборудования.

2. Выявлены условия, при которых образуется гидрохлорид полигексаметиленгуанидина со степенью поликонденсации 10, проявляющий оптимальные потребительские свойства.

3. Установлены характеристики, стандартизирующие биологически активное средство «Роксацин», определена стабильность препарата.

4. Многопланово изученная биологическая активность препарата «Роксацин» показала:

- он малотоксичен, имеет 4 класс опасности, не является аллергеном;

- может использоваться для обработки объектов Ветсаннадзора (свинарники, коровники, птицефабрики, предприятия транспорта, мясо- и молокоперерабатывающие предприятия);

– обладает фунгицидным и антибиотическим эффектом в отношении возбудителей корневых гнилей пшеницы, микроорганизмов *Fusarium oxysporum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Penicillium lividum*, *Pseudomonas sp.*;

– оказывает положительное влияние на всхожесть и энергию прорастания семян арбуза, фасоли, пшеницы мягкой, кукурузы, ячменя;

- в связи с установленной низкой токсичностью открываются перспективы более широкого применения «Роксацина» как антисептика.

5. На основании результатов промышленных испытаний получено Разрешение на применение биологически активного средства «Роксацин» на территории Республики Башкортостан, Краснодарского края и Республики Адыгея.

#### **Публикации в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:**

1. Струнин, Б.П. Технологическая схема производства биоцида «Роксацин» и изучение коррозионной активности обрабатываемых в процессе сред /Б.П. Струнин, П.А. Гуревич, И.Б. Струнина, Т.Б. Пахомова, Д.В. Антипова, В.А. Изергин, В.И. Дорожкин, А.В. Прохлицкий // Вестник Казанского технологического университета. - 2010. - № 5. - С.142-149.
2. Струнин, Б.П. Изучение особенностей процесса синтеза гидрохлорида полигексаметиленгуанидина / Б.П. Струнин, П.А. Гуревич, В.Г. Ковалёв, Ю.Е. Сапожников, В.Н. Калашник, И.Б. Струнина, Т.Б. Пахомова, В.А. Изергин, А.В. Прохлицкий // Вестник Казанского технологического университета. - 2010. - № 6. - С.120 - 130.
3. Струнина, И.Б. Исследование процесса получения гидрохлорида полигексаметиленгуанидина / И.Б. Струнина, Т.Б. Пахомова, П.А. Гуревич, Б.П. Струнин, В.Н. Калашник, В. Г. Ковалёв // Вестник Казанского технологического университета. - 2009. - №3. - С. 71-76.
4. Струнина, И.Б. Изучение токсикологических свойств биоцидного препарата Роксацин / И.Б. Струнина, В.А. Антипов, Т.Б. Пахомова, В.И. Дорожкин, Б.П. Струнин // Труды Кубанского государственного аграрного университета. Серия: Ветеринарные науки. - 2009. - № 1 (ч.1). - С. 290-291.

#### **Патент**

5. Пат. 2 392 969 РФ С 1 А61L 2/16, С07С 279/02 Способ получения биоцидного средства / Б.П. Струнин, В.Н. Калашник, Д.И. Новак, В.А. Изергин, В.Г. Ковалев, В.А. Антипов, В.И. Дорожкин, Л.И. Гилядов, Ю.Е. Сапожников, Л.М. Мелентьева, И.Б. Струнина; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Базис». - № 2008145188/15; заявл. 18.11.2008; опубл. 27.06.2010.

#### **Статьи и материалы конференций**

6. Струнина, И.Б. Результаты изучения общетоксического действия Роксацина / И.Б. Струнина, Т.Б. Пахомова, В.И. Дорожкин, Б.П. Струнин, В.М. Крутьков // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины, им. Н.Э.Баумана. - 2008. - Т.195. -С.203-211.
7. Струнина, И.Б. Результаты изучения раздражающего и аллергического действия Роксацина / И.Б. Струнина, Т.Б. Пахомова, В.И. Дорожкин, Б.П. Струнин, В.М. Крутьков // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э.Баумана. - 2008. - Т.195. - С. 211-216.
8. Струнина И.Б. Борьба с фитопатогенами как основа защиты урожая / Струнина И.Б., Пахомова Т.Б. // Сб. науч. тр. Международной научно – методической конф. Методы

- изучения продукционного процесса растений и фитоценозов. – Россия, Нальчик. – 2009 г. - С. 161-162.
9. Хайруллин Р.М. Фитосанитарные мероприятия как ключ к успеху развития кормовой базы животноводства. / Хайруллин Р.М., Захарова Р.Ш., Уразбахтина Р.А., Антипов В.А., Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Струнин Б.П., Сафаргалин Р.Ф. // Сб. науч. тр. Материалы международной конференции, посвященной 80-летию Самарской НИВС Россельхозакадемии. – Россия, Самара. – 2009 г. - С. 521-524.
  10. Исмагилова А.Ф. Азорол и Роксацин – инновационные препараты в интегрированной системе защиты урожая / Исмагилова А.Ф., Пахомова Т.Б., Струнина И.Б., Струнин Б.П., Кузьмина Л.Ю. // Сб. науч. тр. Всероссийской научно – практической конференции с международным участием в рамках XIX Международной специализированной выставки «АгроКомплекс-2009». - Россия, Уфа. – 2009 г. - Ч. III. - С.218-219.
  11. Струнина И.Б. Исследование токсикологических характеристик биоцида «Роксацин» / Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Гуревич П.А., Струнин Б.П., Дорожкин В.И., Крутьков В.М.// Сб. науч. тр. X Международной конференции молодых ученых «Пищевые технологии и биотехнологии». - Россия, Казань – 2009 г. - С. 483-484.
  12. Гуревич П.А. Применение препарата «Роксацин» в растениеводстве и его токсикологические свойства. / Гуревич П.А., Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Струнин Б.П. // Сб. науч. тр. Всероссийской научно-практической конференции (приложение) - Нижнекамск: Нижнекамский химико-технологический институт (филиал) КИТУ. – Россия, Нижнекамск. – 2009 г. - Т. II. - С. 51-53.
  13. Дорожкин В.И. Токсикологические свойства «Роксацина»/ Дорожкин В.И., Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Струнин Б.П. // Сб. науч. тр. Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Россия, Казань. – 2009 г. - С. 256.
  14. Струнина И.Б. Полимерный биоцидный препарат «Роксацин» / Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Струнин Б.П., Гуревич П.А. // Сб. науч. тр. XI Международной конференции молодых учёных «Пищевые технологии и биотехнологии. – Россия, Казань. – 2010 г. - Ч.2. - С. 254.

Сонскатель:



И.Б. Струнина

Заказ

Тираж 100

Подписано в печать 08.08.2011. Формат 60×84 1/16  
Бумага офсет. Гарнитура Таймс. Усл.-печ. л. 1,8. Уч.-изд. л. 1,65.  
Тираж 100 экз. Заказ № 117.  
Отпечатано СКУ «Бункер», 450044, г. Уфа, ул. Матвеев Пинского, 6.