



(19) KG (11) 110 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)
(51)⁵ C08B 31/08, 37/02;
A61K 31/715

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

- (10) 797586
(21) 2596657/SU
(22) 04.04.1978
(31) A 2489/77
(32) 08.04.1977
(33) АТ
(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996
(71)(73) Левозан-Гезельшафт мбХ унд Ко. КГ, АТ
(72) Карл Хольцер, АТ
(56) 1. Husemann E., Resz R. "Uber natürliche und synthetische amylose, V, Uber Oxyathylamylosen" - g. Polim. Science, 1956, 19,389(прототип)
(54) Способ получения оксиэтилкрахмала
(57) Способ получения оксиэтилкрахмала путем взаимодействия деструктированного крахмала с окисью этилена в атмосфере инертного газа в щелочной среде с последующей нейтрализацией реакционной смеси, отличающейся тем, что, с целью повышения степени чистоты целевого продукта, оксиэтилкрахмал экстрагируют из реакционной смеси диметилформамидом с последующим многократным переосаждением ацетоном.
2. Способ по п. 1, отличающейся тем, что осуществляют 5 - 6-кратное переосаждение целевого продукта ацетоном.

Изобретение относится к способу получения оксиэтилкрахмала, применяемого в качестве средства для увеличения объема плазмы крови.

Известен способ получения оксиэтилкрахмала путем взаимодействия деструктированного крахмала с окисью этилена в атмосфере инертного газа в щелочной среде с последующей нейтрализацией реакционной смеси и диализом [1].

Однако в результате нейтрализации сильнощелочной реакционной смеси образуется относительно большое количество солей (главным образом NaCl), загрязняющих целевой продукт, используемый в медицине. Диализ позволяет удалить определенную часть нежелательных солевых примесей, однако эта операция, будучи достаточно сложной по аппаратурному оформлению и требующая много времени, создает дополнительную опасность микробиологического загрязнения целевого продукта. Введение препарата на основе оксиэтилкрахмала, содержащего такие примеси, вызывает повышение температу-

ры.

Таким образом, в настоящее время отсутствует достаточно простой для воспроизведения в промышленных масштабах способ получения оксиэтилкрахмала с необходимой для средства, заменяющего плазму крови, степенью чистоты и отсутствия микробов.

Недостатком известного способа является недостаточно высокая степень чистоты целевого продукта.

Цель изобретения - повышение степени чистоты оксиэтилкрахмала.

Указанная цель достигается способом получения оксиэтилкрахмала путем взаимодействия деструктированного крахмала с окисью этилена в атмосфере инертного газа в щелочной среде с последующими нейтрализацией реакционной смеси, экстракцией целевого продукта диметилформамилом и многократным, предпочтительно 5-6-кратным, переосаждением ацетоном.

Способ осуществляется следующим образом.

Деструктированный кислотным гидролизом крахмал подвергают оксиэтилированию в щелочной среде в токе газообразного азота. Затем реакционную массу нейтрализуют соляной кислотой, обрабатывают активированным углем, фильтруют под давлением и упаривают в вакууме. Полученный густой сироп обезвоживают высушиванием в вакууме. Высущенный продукт растворяют в диметилформамиде для экстрагирования, причем большая часть хлористого натрия, образованного в результате нейтрализации, выделяется в нерастворенном виде. После фильтрования получают фильтрат, состоящий преимущественно из раствора оксиэтилкрахмала в экстрагенте. Помимо незначительного содержания остаточного хлористого натрия в этом растворе имеется этиленгликоль, образованный в качестве побочного продукта оксиэтилирования. При этом осаждают из экстракта "сырой" по степени чистоты оксиэтилкрахмал, а в качестве осадителя используют ацетон. Переосаждение проводят несколько раз, предпочтительно 5-6 раз. Чистый продукт не вызывает повышения температуры и содержит незначительное количество хлористого натрия, который определяют потенциометрически.

При последующей переработке на %-ный изотонический раствор оксиэтилкрахмала, служащего средством для увеличения объема плазмы, отвешивают и добавляют вычисленное недостающее количество хлористого натрия.

В практических условиях остаточное содержание хлористого натрия в растворе оксиэтилкрахмала, используемого для увеличения объема плазмы, составляет менее 0.9 % и должно дополняться лишь до этого количества.

Оксиэтилкрахмал, полученный предложенным способом, относительно легко расщепляется амилазой, присущей организму, и выводится из организма за допустимый промежуток времени.

Пример. 243 г крахмала, полученного из кукурузы восковидной, частично деструктированного путем гидролиза в кислой среде, имеющего индекс вязкости $\eta = 2.35 \text{ cP}$ ($c = 6$, вода, 37°C) растворяют при пропускании тока газообразного азота при комнатной температуре и при перемешивании в растворе 240 г гидрата окиси натрия в 6 л воды. В охлажденный водой желтый щелочной раствор деструктированного крахмала при дополнительном пропускании азота вводят в течение 2-3 ч 317 г окиси этилена. После многочасового стояния в атмосфере азота осуществляют нейтрализацию разбавленным раствором хлористо-водородной кислоты (полученным растворением 480 мл 37 %-ной концентрированной соляной кислоты, $d = 1.19$ в 3 л воды) при охлаждении водой (pH около 6). После обработки 15 г активированного угля ("Норит", SX плюс) фильтруют под давлением, и фильтрат упаривают в вакууме при 60°C . Для высушивания нагревают 15-20 ч при 60°C в вакууме, создаваемом масляным насосом. Продукт, полученный после высушивания, перемешивают при вращении в 900 мл диметилформамида при 80°C до получения гомогенного, мутного раствора. После охлаждения до комнатной температуры фильтруют, оставшийся на фильтре хлористый натрий промывают диметилформамилом и фильтрат примешивают примерно к 10 л ацетона. Осадок оксиэтилкрахмала в виде желтого грану-

лированного продукта ("сырой" по степени чистоты) отсасывают, промывают ацетоном и высушивают в вакууме при 60°C до получения стекловидной пузырчатой массы. Выход 352 г.

Далее растворяют в 2 л воды при слабом нагревании, фильтруют с 22 г активированного угля, фильтрат упаривают в вакууме при 60°C до объема 90 мл и примешивают с 9 л ацетона. Высадившуюся смолообразную массу дважды смешивают со свежим ацетоном и высушивают в вакууме при 60°C. Выход 272 г.

Для дальнейшей очистки выходы после пяти аналогичных операций общим весом около 1350 г растворяют при перемешивании в 9.5 л воды и после смешивания с 64 г активированного угля фильтруют под давлением. Фильтрат смешивают с таким же количеством активированного угля и повторно фильтруют под давлением. Затем упаривают в вакууме при 60°C до объема примерно 4 л и примешивают к 20 л ацетона. Белую смолообразную массу трехкратно смешивают со свежим ацетоном и после этого высушивают в вакууме при 60°C.

Выход 1173 г твердого вещества в виде белой пенообразной массы, имеющего индекс вязкости $\eta = 2.95 \text{ cP}$ ($c=6$, вода, 37°C); степень замещения = 0.71; содержание хлористого натрия = 5.2 %; испытание на способность вызывать повышение температуры дает отрицательные результаты.

Предложенный способ позволяет получить оксиэтилкрахмал с небольшим содержанием солевых примесей (NaCl), не превышающим 5.2 %, и не вызывающий повышения температуры при использовании в лечебных целях.

Формула изобретения

Способ получения оксиэтилкрахмала путем взаимодействия деструктированного крахмала с окисью этилена в атмосфере инертного газа в щелочной среде с последующей нейтрализацией реакционной смеси, отличающийся тем, что, с целью повышения степени чистоты целевого продукта, оксиэтилкрахмал экстрагируют из реакционной смеси диметилформамидом с последующим многократным переосаждением ацетоном.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что осуществляют 5 - 6-кратное переосаждение целевого продукта ацетоном.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03