

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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **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) AT

(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. "Über naturliche und synthetische amylose, V, Über Oxyathy-lamylosen" - 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, 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.

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 диметилформамидом и многократным, предпочтительно 5-6-кратным, пересаживанием 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. Высушенный 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. Пересаживание 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  $\eta = 2.35\text{сР}$  ( $\text{с} = 6$ , вода,  $37^\circ\text{C}$ ) 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 (рН около 6). После обработки 15 г активированного угля ("Норит", SX плюс) фильтруют под давлением, и фильтрат упаривают в вакууме при  $60^\circ\text{C}$ . Для высушивания нагревают 15-20 ч при  $60^\circ\text{C}$  в вакууме, создаваемом масляным насосом. Продукт, полученный после высушивания, перемешивают при вращении в 900 мл диметилформамида при  $80^\circ\text{C}$  до получения однородного, мутного раствора. После охлаждения до комнатной температуры фильтруют, оставшийся на фильтре хлористый натрий промывают диметилформамидом 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  $\eta = 2.95$  сР ( $c=6$ , 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