

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08B 31/12

C08B 30/12 A61K 31/718

B01J 4/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98808022.2

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1126763C

[22] 申请日 1998.8.7 [21] 申请号 98808022.2

[30] 优先权

[32] 1997.8.8 [33] DE [31] 19734370.8

[32] 1997.10.8 [33] DE [31] 19744353.2

[86] 国际申请 PCT/EP98/05011 1998.8.7

[87] 国际公布 WO99/07743 德 1999.2.18

[85] 进入国家阶段日期 2000.2.4

[71] 专利权人 弗雷泽纽斯股份公司

地址 德国巴特洪堡

[72] 发明人 K·萨默迈耶 K·亨宁 M·高格

T·莫尔

[56] 参考文献

DE2837067A 1979.05.17

DE2930614A 1980.02.07

DE3604415A 1987.08.13

审查员 朱 芳

[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

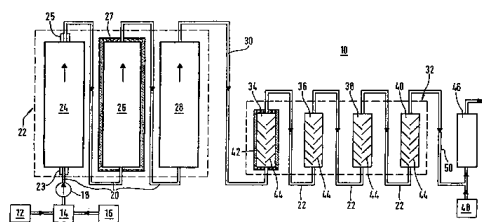
代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称 连续制备水解降解的任选取代淀粉的方法以及用于实施该方法的设备

[57] 摘要

本发明涉及连续制备水解降解淀粉或水解降解取代淀粉产物例如羟乙基淀粉或羟丙基淀粉的方法。本发明基本上包括在无混合元件的管式、温控反应器(22)中进行大部分水解降解。其余的降解在一个或多个配有混合元件的反应器(34至40)中进行(精细水解反应)。获得的产物可以在食品工业和医药中使用,特别是作为血浆充淡剂。



ISSN 1008-4274

- 1、 连续制备水解降解的淀粉衍生物的方法，所述淀粉衍生物是任选取代的，该方法包括在含水介质中与水解剂反应并随后通过中和来终止水解反应，其中水解反应温度为 25 至 100℃，其特征在于，在水解阶段，将包含欲水解的、任选取代的淀粉的溶液或悬浮液基本上不混合地以与重力相反的方向连续通过反应区。
- 2、 权利要求 1 的方法，其特征在于，所述反应区至少具有一个管式反应器（24 至 28），其在操作位置具有安装在下面的入口接管（23）和安装在上面的出口接管（25）。
- 3、 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，在权利要求 1 的主要水解反应之后进行精细水解反应，其中将粗水解的淀粉溶液送入配有混合元件（44）的管式反应器（34）中。
- 4、 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，管式反应器（24 至 28 和 34 至 40）在操作状态下基本上是垂直布置的，并且欲水解的产物从下向上输送。
- 5、 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，在管式调温的反应器（22）中的主要水解反应进行至 60 至 95%。
- 6、 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，使用醚化的淀粉。
- 7、 权利要求 6 的方法，其中所述醚化的淀粉是环氧乙烷和/或环氧丙烷醚化的淀粉。
- 8、 权利要求 6 的方法，其中所述醚化的淀粉是醚化的蜡玉米淀粉。
- 9、 权利要求 6 的方法，其中所述醚化的淀粉是环氧乙烷和/或环氧丙烷醚化的蜡玉米淀粉。
- 10、 权利要求 3 的方法，其特征在于，使用多个配备静态混合元件（44）的反应器（34 至 40）进行精细水解反应。
- 11、 权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，在碱性介质中，通过环氧乙烷使部分降解的淀粉连续乙氧基化，用无机酸使该乙氧基化产物酸化，在 60 至 100℃ 的温度下进行主要水解反应，并且通过碱液

中和和冷却终止该水解反应。

- 12、 实施权利要求 1 的方法的设备，其具有淀粉溶液的供给装置（12），用于水解剂的容器（16），用于将淀粉溶液和水解剂混合并加热混合物至预定温度的混合和加热装置（14），在至少一个反应器（22）中供给混合物的泵装置（18），将所有单元相互连接的管线（20），以及用于中和混合物的中和装置（46），其中，反应器（22）在工作位置基本上是垂直布置的，并且具有安装在下面的入口接管（23）和安装在上方的出口接管（25），并且泵装置（18）的运行应使得以预定的泵速连续将淀粉溶液输送到安装在下面的入口接管（23），这样淀粉溶液以与重力相反的方向输送通过反应器（22）至出口接管（25）。
- 13、 权利要求 12 的设备，其特征在于，在作为主要水解装置的反应器（22）之后连接有以至少一个反应器单元（34-40）形式存在的精细水解装置（32），所述反应器单元（34-40）分别具有混合元件（44）。
- 14、 权利要求 12 或 13 的设备，其特征在于，反应器（24 至 28 和 34 至 40）分别具有温控单元（27、42）。

连续制备水解降解的任选取代淀粉的方法 以及用于实施该方法的设备

连续制备水解降解淀粉或水解降解取代淀粉产物的方法

本发明涉及制备水解降解淀粉或水解降解取代淀粉产品如羟乙基淀粉或羟丙基淀粉的方法，本发明制备的淀粉在医药领域中的用途，特别是作为血浆充淡剂，以及制备水解降解淀粉或水解降解取代淀粉产物的设备。

已知通过水解降解可以获得淀粉和取代淀粉产物如羟乙基淀粉或羟丙基淀粉。例如在 DE-OS 30 000 465 中描述了制备淀粉水解产物的方法，其中使用 α -淀粉酶。这里描述的方法的操作非常复杂，并且不易连续运转。此外其仅是可有限使用的。

同样在 DE-A1-33 13 600 中描述淀粉的水解降解方法，其中使用 α -淀粉酶、 β -淀粉酶或支链淀粉酶，可在水解之前或之后例如用环氧乙烷取代淀粉。

例如在 EP-A1-0 402 724 中描述了将羟乙基淀粉降解为可作为血浆增充剂的产物。

连续进行该方法不可能是轻而易举的。因此需要一种连续方法，该方法可经济地进行并获得在不同领域中使用的产物。

已知对在医药领域中使用的产物的要求非常高。一方面需要不会引起患者变态反应的产物，另一方面，患者施用时的降解率即在第一个24小时内浓度的下降应该非常高并且器官的半衰期短。此外，降解淀粉产物的临床应用性很强地依赖于物理化学性能。在这方面请参阅 Klaus Sommermeyer 等在病房药学 (Krankenhauspharmacie) 8, (8271/8) (1987) 和《淀粉》(starch) 44 (5), 173-9 (1992) 中发表的论文。

本发明的任务是提供一种连续制备水解降解淀粉或水解降解取代淀粉产物的方法，该方法是经济的，并且利用该方法可以有针对性地

调节降解产物的性能，进行降解所用的设备和工序非常少，并且可以获得特别是在医药领域中和食品工业领域中使用的产物。

该任务是通过一种连续制备水解降解的淀粉衍生物的方法解决的，所述淀粉衍生物是任选取代的，该方法包括在含水介质中与水解剂反应并随后通过中和来终止水解反应，其中水解反应温度为 25 至 100℃，其特征在于，在水解阶段，将包含欲水解的、任选取代的淀粉的溶液或悬浮液基本上不混合地以与重力相反的方向连续通过反应区。

本发明的又一内容是按照本发明的方法制备的产物作为血浆充淡剂和用于制备透析溶液的用途。本发明的另一内容是实施本发明连续制备水解降解淀粉衍生物的方法的设备，其具有淀粉溶液的供给装置，用于水解剂的容器，用于将淀粉溶液和水解剂混合并加热混合物至预定温度的混合和加热装置，在至少一个反应器中供给混合物的泵装置，将所有单元相互连接的管线，以及用于中和混合物的中和装置，其中，反应器在工作位置基本上是垂直布置的，并且具有安装在下面的入口接管和安装在上面的出口接管，并且泵装置的运行应使得以预定的泵速连续将淀粉溶液输送到安装在下面的入口接管，这样淀粉溶液以与重力相反的方向输送通过反应器至出口接管。

通常使用淀粉例如土豆淀粉、小麦淀粉、木薯淀粉等以进行本发明的方法。特别适合的是富含支链淀粉的淀粉，如蜡状的 Milo (SORGHUM) 淀粉、玉米淀粉或稻米淀粉。可以使用改性或未改性的淀粉；同样可以使用已经部分降解的淀粉。改性淀粉特别是羟丙基淀粉，优选羟乙基淀粉。

在本发明的一优选实施方案中，使用醚化的淀粉，优选用环氧乙烷和/或环氧丙烷醚化的淀粉，特别是蜡玉米淀粉。

改性可以在水解之前，然而也可以在水解之后进行。优选在水解之前进行改性，特别是乙氧基化。

欲降解的改性或未改性的淀粉有利地以水溶液或悬浮液形式使用，其中悬浮液也理解成处于水中的含淀粉的谷物。在溶液和悬浮液中淀粉或改性淀粉的浓度可以在宽的范围中调节。

人们可以在水解之前根据所希望的最终产物的用途来调节浓度；此外可与其它参数如水解温度、停留时间等相配合选择浓度来影响最终产物的性能分布。优选基于总重的浓度是 25 至 30 重量%。

在与水解剂特别是无机酸如盐酸混合之后，优选借助于热交换器加热或冷却至所需的温度。

然后将悬浮液或溶液加入管状的调温的反应器中，其中反应器也可理解成多个串联的反应器单元。将该反应器的温度调节至所需的水解温度，优选 70 至 80℃。将欲水解的原料从下即以与重力相反方向加入管状反应器中，这样悬浮液或溶液从下向上即以上升的方向移动。如果使用多个反应器单元，所有的反应器单元平行定位并且各自从下面流入。

原则上大多数水解在单个管中进行是可能的，然而可以使多个管状反应器单元相互串接，例如并排或者上下重叠布置，出于生产和操作的理由这些是优选的。水解物从一个反应器单元出来进入下一个反应器单元可以简单的方式例如通过管的连接来进行，任选中间连接有可调节泵。

管式反应器是这样设计的或流动速度是这样计量的，即至少大部分水解，也就是说至少 60%，优选 85 至 95% 的降解在管状的调温反应器中进行。该裂解也可以有利地以粗裂解的形式作为第一步骤进行，如下面详细描述。管式反应器优选不包括混合元件，以便保证在水解期间悬浮液均匀地向前流动，而无混合。取样位置可以设在连接管处。

大部分已经降解的产物（例如达 90%）可以加入另一个或多个反应器中，在该反应器中进行水解降解至所需的程度（以细裂解形式的第二步骤）。优选其余的水解在精细裂解步骤中在具有静态的混合元件的反应器中进行。

借助于反应器单元可以将水解进行到预定的终值并且可以进行该方法的微调。因此这些反应器有利地配有测量控制装置。以这种方式可以精确地得到所需的水解程度，水解程度优选借助于测量粘度来检查。

根据本发明优选二步连续裂解工艺，该工艺由粗裂解和细裂解组成。然而，另一方面，当水解降解不必精确地进行到预定的降解程度，而是可在规定的范围内波动时，也可以进行相当于粗裂解的一步裂解工艺。

欲水解的液体原料以与重力相反的方向流动的优点是，在一个反应器中存在的溶液/悬浮液层实际上是不混合的。那么通过水解形成具有降低的链长度的连续的淀粉裂解产物，结果是，从反应器的底部向上观察，液体层具有逐渐降低的粘度。同样，从下向上与重力相反的方向观察，在反应器中也存在具有持续不断降低的粘度梯度的层。

在水解时，欲处理的溶液以这样的速度流过反应器，即基本上允

许形成不受干扰的粘度分布。在该连续方法中，反应器长度即反应长度固定之后，给料速度确定整个反应时间，而给料速度是根据所选择的水解程度确定的。

如果使用多管式反应器装置，那么这样计算连接管的横截面，以使粘度相同的层基本上不受干扰也就是说各层之间不相混合地从一个反应器流入另一个反应器，这样在下一个反应器单元中水解处理可以与重力相反的方向进行。

获得的水解产物的性能分布同样受所选择的起始溶液或起始悬浮液的浓度以及使用的淀粉或淀粉衍生物的分子量、取代度、水解温度、酸浓度等影响。

如果制备改性的降解淀粉产物，那么优选在水解之前进行淀粉改性。在本发明方法中，不但改性工艺而且水解工艺均完全连续进行，这点是可能而且也是优选的。

所以淀粉特别是降解淀粉中可以例如掺入环氧乙烷以进行乙氧基化反应，其中在该混合物中添加氢氧化钠溶液以便获得所需的 pH 值。该 pH 值优选在碱性范围内，并且例如可以是 13。该混合和反应可以连续进行，其中反应优选在一个或多个、串联的、配有静态混合器的管式反应器中进行。然后，如上所述，为了进行水解，在乙氧基化的产物中加入盐酸，并且加热到所需温度，并送去水解。

特别令人惊奇的是，借助于本发明的方法可以连续地水解降解淀粉和/改性淀粉，并且最终产物中具有连续的均一的分布 (Profil)。此外特别令人惊奇的是，在管式反应器中无需借助于静态混合器或运动混合器便可获得具有有利的分子量分布的水解产物，特别地不会通过令人担忧的通道形成 (kanalbildung) 而产生非常宽的分子量范围。

本发明方法使水解工艺显著地简化，并因此极大地节约了成本，因为酸性水解工艺只能使用特种钢材 (例如 HASTELLOY)，这对于其中配备静态搅拌器的设备来说是非常昂贵的。

借助于本发明方法可以有目的地并可再现地制备具有规定性能的水解产物。可以非常精确地调节规定的最终值如分子量、分子量分布、

取代度等。这些值是可再现的并在长的时间内保持恒定，而在所谓的间歇操作中波动是非常大的并且难以调节。这不仅适合于淀粉降解，而且适用于改性产物的降解，这样可以与用于不同使用目的的改性方法向相结合来制备具有所需性能的制剂。

该方法是非常灵活的，并且很大程度上可以自动进行。

本发明方法可以采用在附图中描述的设备进行。

附图中标记 10 表示连续水解淀粉或淀粉衍生物的设备。从 12 处将欲水解的羟乙基淀粉连续输送到混合器/热交换器 14 中，其与具有作为水解剂的盐酸的容器 16 连接。在混合器/热交换器 14 中将 pH 值调节到 1-2，并且将溶液的温度调节到预选的水解温度，例如 70 至 80 °C。

接着，借助于具有预定泵速的泵 18 将水解溶液通过第 1 管道 20 输送到作为反应区（主要水解反应或粗水解反应装置）的反应器 22（根据附图是三个反应器单元 24-28），这样水解溶液以与重力相反的方向从下向上上升，如反应器单元 24-28 中箭头方向所示。为了该目的，在操作位置 (Betriebslage) 中反应器单元 24 具有安装在下面的入口接管 23 和安装在上面的出口接管 25。同样其余的反应器单元 26 和 28 也配有接管 23 和 25。管线 20 的横截面的尺寸应使分别来自反应器 24-28 的水解层基本上不相互混合。

然而，另一方面，仅使用一个反应器单元 24 作为作为主要水解反应装置（用 22 表示的虚线画出的）便足够了，只要它具有足够的体积。对本发明来说重要的是，缓慢的上升的水解溶液层不会相互混合，即具有不同水解状态的单个层（与分馏中的塔板相类似）不会相互混合。因此，在反应器单元 24-28 的上面出口处可分别抽出具有一定水解程度的溶液，在此接着可进行水解的微调。因此反应器单元 24-28 也称作主要水解反应装置。特别地，在反应单元 24 至 28 内部未配备混合元件，这些混合元件可以使所有的水解溶液混合。与单个层的粘度相关的水解梯度基本上保持不变，也就是说单个层应未相互混合。

反应器单元 24 至 28 有利地具有调温套 27，如附图中，反应器单

元 26 中用符号表示的。保持在预定温度的调温液体，通常是水，流过该调温套，并因此使每个反应器单元 24 至 28 中的物料保持在所需温度。后者是根据各自的具体情况如下确定的：在一定位置从反应器单元 24 至 28 中取出液体试样以测定各自的粘度，即各自的水解程度，由此根据表和已知的输送速度测定最终水解程度。

反应器单元 24 至 28 的尺寸是这样设计的，在预定的粘度下确保最低的流经速度，以避免由于扩散而产生各层混合。后者基本上取决于粘度。例如当欲水解的溶液的粘度为 $20\text{mPa}\cdot\text{s}$ 时，流动速度的下限是约 3 厘米/分钟。有利地流动速度是 5 至 20，特别是 10 至 15 厘米/分钟。

同样反应器单元 24 至 28 的长度/直径比是由欲分解的溶液的通过量决定的。有利地该比例是 10:1 至 20:1。

有利地，主要水解反应装置 22 通过第二管线 30 与精细水解反应装置 32（虚线表示的）连接，例如 32 特征在于反应器单元 34 至 40。反应器单元 34 至 40 宜连接有调温单元 42，例如调温套，在其中有保持在预定温度的调温液体流过并且其对应于调温套 27。因此可以调节适合于水解的温度，有利地借助于各种情况下调节的水解溶液中的粘度来监视和调节它。另外，反应器单元 34 至 40 装备有附图描述的混合元件 44，这样在反应器内部具有均匀的充分混合以便保证均匀的水解。附图中描述的调温单元仅与反应器单元 34 连接，显然其余的反应器单元 36-40 也可以配备该调温单元。同样其由常规的未示出的调温液体源供料。

例如在主要水解反应装置 22 中水解可达 95%，而精细水解反应装置 32 仅获得 5% 的水解程度。

如上所述，根据本发明，不一定要配备精细水解反应装置 32，因为在这里制备分子量分布窄的水解产物。如果不需要这样窄的分布，那么可以省去该精细水解反应装置 32。

如附图中描述的，在精细水解装置 32 中欲水解液体有利地同样从下向上流动，以便基本上消除重力的影响。

为了中止水解，在水解结束时，在中和装置 46 中，在溶液中加入来自储备容器 48 的氢氧化钠溶液。就这点来说，具有第三管线 50 的容器 46 与精细水解装置 32 连接。

接着，在另一未示出的加工设备中，进一步加工例如渗滤和喷雾干燥来自容器 46 的混合物。

通过下述实施例进一步阐述本发明。

实施例 1

通过加入水和碱液制备 30% 的淀粉溶液。在连续的淀粉乙氧基化设备中通过环氧乙烷由此制备分子量是 1.4 百万道尔顿的羟乙基淀粉，并且以约 11.3 升/小时的体积流流入无混合元件的管式反应器中。该反应器的尺寸是约 2.6 米 × DN100。乙氧基化反应不是本发明的内容，因为同样淀粉也可用于下面的水解反应。

在加入水解反应器之前，在羟乙基淀粉溶液中加入 0.2 升/小时 25% 的盐酸；此外，借助于热交换器将反应溶液的温度升至 70℃，其中 pH 值约被调至 1.0。借助于温控装置使水解反应器保持在 70℃，这里重要的是，未处理的溶液必须从下向上（与重力方向相反）流过无混合元件的反应器。溶液的停留时间计为约 2 小时。由此分子量从 1.4 百万道尔顿降低为 300000 道尔顿。

在以有利方式串接的精细水解部分（由多个配有静态混合元件的反应器组成）中，调节最终的分子量（重量平均值）为约 250000 道尔顿。然后通过中和终止该水解反应。在排阻极限是 50000 道尔顿的膜的帮助下，通过渗滤纯化混合物。干燥的产物非常适合于作为血浆充淡剂。

