

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53884

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.VIII.1965 (P 110 570)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15. IX. 1967

Kl. 12 o, 6

08.6.19/68
MKP C



Twórca wynalazku: mgr inż. Jan Zbigniew Mioduszeowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania czystego karboksymetylodekstranu rozpuszczalnego w wodzie

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania karboksymetylodekstranu w formie wodorowej w stanie stałym, całkowicie rozpuszczalnego w wodzie, o wysokiej czystości.

Stały karboksymetylodekstran w formie wodorowej otrzymany znanym sposobem jest żelem pęczniącym w wodzie, lecz nie rozpuszczalnym i zawiera przeważnie zanieczyszczenia, zwłaszcza nieorganiczne, trudne do usunięcia z żelu. Rozpuszczalne w wodzie są jedynie sole np. sól sodowa karboksymetylodekstranu.

Karboksymetylodekstran otrzymywany sposobem według wynalazku dzięki rozpuszczalności w wodzie i czystości, nadaje się do różnych syntez lepiej niż karboksymetylodekstran otrzymany sposobem znanym.

Znany sposób wytwarzania karboksymetylodekstranu polega na kondensacji dekstranu z chlorooctanem, zwłaszcza sodowym, w obecności alkaliów, zwłaszcza wodorotlenku sodowego. Otrzymuje się roztwór soli sodowej karboksymetylodekstranu, którą rozkłada się kwasem mineralnym przez zakwaszenie roztworu do wartości pH mniejszej niż 3. Następnie z tak zakwaszonego roztworu wytrąca się karboksymetylodekstran w formie wodorowej rozpuszczalnikiem organicznym mieszającym się z wodą, takim jak alkohole, zwłaszcza metanol lub etanol. Produkt wytrącony suszy się, zwłaszcza pod zmniejszonym ciśnieniem.

Okazało się, że na wytworzenie żelu wpływa dzia-

2

łanie kwasu w roztworze, jak również powolne odwadnianie nawet w obniżonej temperaturze, dzięki zastosowaniu obniżonego ciśnienia oraz obecność rozpuszczalników organicznych.

5 Wynalazek polega na zastosowaniu jonitów zamiast kwasu mineralnego do przemiany soli sodowej karboksymetylodekstranu w roztworze wodnym na formę wodorową oraz na bardzo szybkim wysuszeniu wodnego roztworu bez stosowania organicznych rozpuszczalników, co osiąga się znanym sposobem rozpyłowym, przy zastosowaniu dowolnych typów suszarek rozpyłowych zwanych atomizera-
10 mi. W tych warunkach, według wynalazku, otrzymuje się stały karboksymetylodekstran niezżelowany doskonale rozpuszczalny w wodzie.

15 Według wynalazku, po przeprowadzeniu znanym sposobem kondensacji dekstranu z chlorooctanem, z alkalicznego roztworu poreakcyjnego, wytrąca się alkoholem sól karboksymetylodekstranu. Z tej soli sporządza się ponownie roztwór wodny, który traktuje się jonitami, np. przeprowadza się przez kolumny wypełnione jonitami. Przez dobór odpowiednich znanych jonitów można osiągnąć równocześnie z przemianą soli sodowej na formę wodorową,
20 doskonale oczyszczenie karboksymetylodekstranu od zanieczyszczeń, zwłaszcza nieorganicznych.

25 Przykład I. 160 g dekstranu hydrolizowanego o ciężarze cząsteczkowym 40000 rozpuszczono w 200 ml wody destylowanej. Osobno przygotowano roztwór 240 g wodorotlenku sodowego w 400 ml wody.
30

500 g kwasu chlorooctowego rozpuszczono w 900 ml wody destylowanej i zobojętniono stałym węglanem sodowym do wartości pH 4,5, następnie prze-filtrowano. Roztwór dekstranu umieszczono w kol-bie Sulfina o pojemności 2,5 litra zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i wkraplacz. Wkrop-lono powoli roztwór wodorotlenku sodowego przy mieszaniu i chłodzeniu utrzymując temperaturę $25 \pm 3^\circ$. Następnie wkraplano w ciągu około 1 $\frac{1}{2}$ godziny roztwór chlorooctanu sodowego przy mie-szaniu lecz bez zewnętrznego chłodzenia. Po wkrop-
 leniu całości podniesiono temperaturę do 65° — 67° i w tej temperaturze mieszano 2 godziny. Następnie schłodzono do temperatury 25° i zobojętniono nad-miar wolnych alkaliów 5n kwasem solnym do war-tości pH = 7. Otrzymaną sól sodową karboksyme-tylodekstranu wydzielono z roztworu przez wytrą-
 cenie taką samą ilością 99% metanolu, rozpuszczono w 900 ml wody, następnie zaś przepuszczono ko-lejnie roztwór przez Amberlit IR — 120 (400 ml jonitu w stanie wilgotnym), Amberlit IR-45 (400 ml) i raz jeszcze przez IR—120 (200 ml). Końcowy roztwór po traktowaniu jonitami miał wartości, pH 2,2 oraz nie dawał reakcji na chlorki z azotanem srebra. Roztwór rozcieńczono do stężenia 14%, wy-suszono w suszarni rozpyłowej typu „Niro” z roz-pylaniem turbinowym przy ilości obrotów 35000 obr/min, przy temperaturze wlotowej powietrza 130° — 140° i temperaturze odlotowej około 80° . Otrzyma-no 175 g białego proszku, łatwo i całkowicie roz-puszczalnego w wodzie o lepkości istotniej 0,213 i stopniu podstawienia grupami karboksymetylo-wymi 0,62 na podstawową cząsteczkę anhydrogli-kozy.

Przykład II. 107 g dekstranu o ciężarze czą-
 steczkowym 70 000 rozpuszczono w 200 ml wody, na-

stępnie dodano przy chłodzeniu roztwór 120 g NaOH w 150 ml wody. Alkaliczny roztwór dekstranu umieszczono w kolbie trójszyjnej o pojemności 1,5 litra zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i wkraplacz i przy stałym mieszaniu wkraplano 450 ml roztworu wodnego chlorooctanu sodowego otrzy-manego przez zobojętnienie 250 g kwasu chloro-octowego. Po wkropleniu całości podniesiono tem-peraturę do 65° i w tej temperaturze kontynuowano mieszanie przez 90 minut. Roztwór oziębiono do temperatury 25° , rozcieńczono do objętości 1500 ml wodą destylowaną i wytrącono produkt przez do-danie 100 ml metanolu i 750 ml etanolu. Po zdekan-towaniu cieczy osad rozpuszczono w 800 ml wody destylowanej. Roztwór przepuszczano kolejno przez kolumny z Amberlitem IR—120 (300 ml jonitu) i z Amberlitem IRA—410 (300 ml) oraz powtórnie IR-120 (150 ml). Roztwór po demineralizacji wy-
 kazywał wartość pH 2,02 i dawał ujemny wynik w próbie jakościowej na jony chloru. Roztwór roz-cieńczono do 10% i wysuszono w suszarni rozpyło-wej w warunkach podanych w przykładzie I. Otrzy-mano 105 g produktu o stopniu podstawienia = 0,79.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania czystego karboksymetylo-dekstranu rozpuszczalnego w wodzie, **znamienny** tym, że otrzymaną w znany sposób sól karboksy-metylodekstranu przeprowadza się w roztworze wodnym w formę wodorową przez traktowanie jonitami, a następnie wodny roztwór karboksyme-tylodekstranu w formie wodorowej poddaje się bardzo szybkiemu wysuszeniu znanym sposobem rozpyłowym.