



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 294** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 08 B 31/08, A 61 K 31/72**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98123446/04, 23.12.1998
(24) Дата начала действия патента: 23.12.1998
(46) Дата публикации: 10.10.1999
(56) Ссылки: DE 1813571 A1, 1969. W.L. Thomson et al., Surg. Gynes Obstet., 131, 965-972, 1970. RU 2021283 C1, 1994. DE 2837067.4 A1, 1979. JP 45-39833 C1, 1970.
(98) Адрес для переписки:
103787, Москва, ул.Б.Садовая, д.1, к.4,
ГНЦРФ "НИОПИК", Заместителю генерального
директора Кабановой Э.А.

(71) Заявитель:
Государственный научный центр "НИОПИК"
(72) Изобретатель: Быстрицкий Г.И.,
Ванин Г.Д., Ворожцов Г.Н., Елецкая
С.В., Карпов И.Н., Позина И.Ю.
(73) Патентообладатель:
Государственный научный центр РФ "НИОПИК"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КРАХМАЛА

(57) Реферат:
Изобретение относится к области получения лекарственных препаратов; конкретно, оно касается способа получения оксиэтилированного крахмала (ОЭК), который находит применение в качестве кровезаменителя противошокового действия -гемодинамического плазмозаменителя. ОЭК со степенью замещения 0,5-0,7 и характеристической вязкостью 0,14-0,18 получают путем оксиэтилирования амилопектинового крахмала в присутствии хлористого натрия или хлористого калия с последующим кислотным гидролизом, нейтрализацией, осветлением, обратным осмосом, ультрафильтрацией, стерилизацией и сушкой. Причем нейтрализованную массу

после стадии гидролиза концентрируют по оксиэтилированному крахмалу ультрафильтрацией и/или обратным осмосом, затем очищают от растворимых низкомолекулярных органических и неорганических примесей ультрафильтрацией, последующую стерилизацию проводят тепловым и/или микрофильтрационным методом, стерилизованный раствор концентрируют ультрафильтрацией и/или обратным осмосом или направляют на розлив с последующей стерилизацией. Предложенный способ обеспечивает получение ОЭК высокой степени чистоты с заданными степенью замещения и характеристической вязкостью. 3 з.п.ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 294** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 08 B 31/08, A 61 K 31/72**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **98123446/04**, **23.12.1998**

(24) Effective date for property rights: **23.12.1998**

(46) Date of publication: **10.10.1999**

(98) Mail address:
103787, Moskva, ul.B.Sadovaja, d.1, k.4,
GNTsRF "NIOPIK", Zamestitelju general'nogo
direktora Kabanovoj Eh.A.

(71) Applicant:
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr "NIOPIK"

(72) Inventor: **Bystritskij G.I.,**
Vanin G.D., Vorozhtsov G.N., Eletsckaja
S.V., Karpov I.N., Pozina I.Ju.

(73) Proprietor:
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK"

(54) **METHOD OF PREPARING HYDROXYETHYLATED STARCH**

(57) Abstract:

FIELD: blood substitutes. SUBSTANCE: invention relates to hemodynamic plasma substitute: hydroxyethylated starch with degree of substitution 0.5-0.7 and characteristic viscosity 0.14-0.18 is prepared by hydroxyethylation of amylopectin starch in presence of sodium or potassium chloride followed by acid hydrolysis, neutralization, clarification, reverse osmosis, ultrafiltration, sterilization, and drying. In particular, neutralized mass from hydrolysis stage is concentrated with regard

to hydroxyethylated starch by ultrafiltration and/or reverse osmosis, after which ultrafiltration is repeated to remove soluble low- molecular organic and inorganic impurities. Sterilization is performed by thermal and/or microfiltering techniques, and sterilized solution, prior to be canned and resterilized, is concentrated by ultrafiltration and/or reverse osmosis. EFFECT: increased purity of product and facilitated controlling its characteristics.

Изобретение относится к области получения лекарственных препаратов, а именно к способу получения оксиэтилированного крахмала (ОЭК), который может быть использован в качестве кровезаменителей противошокового действия - гемодинамических плазмозаменителей.

В настоящее время фармацевтическими фирмами различных стран выпускаются препараты на основе ОЭК, которые имеют следующие характеристики: Плазмотонин и Волекс (США) со среднемолекулярной массой (M_w) 450000 и степенью замещения (СЗ) 0,7-0,8; Плазмостерил (ФРГ) с M_w 450000 и СЗ 0,7-0,8; 6-НЕ (Япония) с M_w 200000 и СЗ 0,6-0,7.

Известно несколько способов получения ОЭК. Так в DE A1 1813571, 1969 г. описан способ получения ОЭК со степенью замещения СЗ 0,68-0,78 и характеристической вязкостью 0,19-0,27, который заключается в том, что полученный из восковидной кукурузы крахмал сначала гидролизуют, затем оксиэтилируют, или наоборот.

Однако было обнаружено, что при использовании полученного способом в DE C1 1813571, 1969 г. ОЭК наблюдается агглютинация эритроцитов, которая указывает на неблагоприятное действие такого ОЭК на периферический круг кровообращения. Кроме того, было показано (W.L.Thomson et. al., Surg.Gynes Obstet. 131, 965-972, 1970 г), что полученный способом в DE A1 1813571, 1969 г. ОЭК не является подходящим плазмозаменителем, поскольку не способен к легкому гидролизу в теле человека и надолго остается в организме.

В патенте RU 2021283 C1, 1994 г. описан способ получения фракции гидролизата ОЭК для приготовления кровезаменителей противошокового действия, включающий кислотный гидролиз, очистку и концентрирование гидролизата ультрафильтрацией. Ультрафильтрационную очистку выполняют при перепаде давлений 0,06 - 0,1 МПа и температуре 35-50°C с использованием мембран с номинальным молекулярно-массовым пределом задержания глобулярных белков 5-30 кДа. Затем гидролизат охлаждают до 20-30°C и концентрируют ультрафильтрацией при перепаде давлений 0,1-0,15 МПа до содержания ОЭК 6 ± 0,5 мас.% на тех же мембранах.

Недостатком указанного способа является осуществление ультрафильтрации гидролизата без предварительного приведения к оптимальному значению концентрации ОЭК в растворе, что в значительной мере может ухудшать технико-экономические параметры процесса очистки.

Наиболее близким по технической сущности является способ DE A1, 2837067.4, 1979 г. получения ОЭК со СЗ 0,50-0,55 и характеристической вязкостью 0,09-0,14, заключающийся в том, что аминопектиновый крахмал, полученный из восковидной кукурузы, пастеризуют, пастеризованный крахмал оксиэтилируют окисью этилена в присутствии щелочи с целью получения степени замещения оксиэтильными группами 0,5-0,55, затем ОЭК подвергают кислотному

гидролизу до достижения характеристической вязкости 0,09-0,14 без существенного изменения СЗ для получения низкомолекулярного ОЭК, или действуют в обратном порядке - сначала проводят кислотный гидролиз, затем этерификацию. В последнем случае наблюдается образование менее окрашенного ОЭК. Далее следуют стадии осветления углем, очистки раствора от сульфатов, хлоридов, этиленгликоля, антисептика обратным осмосом, концентрирование раствора по ОЭК обратным осмосом и сушка. Дополнительно возможно применение ультрафильтрации для очистки раствора от пирогенных высокомолекулярных веществ. Ультрафильтрацию проводят до или после обратного осмоса. Рекомендуется предварительная стерилизация установки обратного осмоса и обработка раствора ОЭК антисептиком перед обратным осмосом.

Метод очистки раствора ОЭК обратным осмосом от минеральных солей позволяет получать продукт лучшего качества по сравнению со способом очистки от побочных примесей экстракцией растворителем, например по способу JP C1, N 45-39833, 1970 г. Содержание хлоридов и сульфатов в растворе ОЭК, очищенном обратным осмосом, не превышает 0,1% и 15 ч/млн., соответственно.

Полученный способом DE A1, 2837067.4, 1979 г. ОЭК с СЗ 0,50-0,55 и характеристической вязкостью 0,09-0,14 является хорошим плазмозаменителем и оказывает незначительное агглютинирующее действие, сопоставимое с действием физиологического раствора поваренной соли.

Недостатками указанного способа получения ОЭК являются:

- высокий расход окиси этилена, в 2,5 раза превышающий теоретически рассчитанное количество;

- низкая эффективность и степень очистки обратным осмосом раствора ОЭК от низкомолекулярных органических и неорганических примесей, включая антисептик;

- не рациональная последовательность в проведении процесса очистки раствора ОЭК обратным осмосом, приводящая к перерасходу дистиллированной воды;

- использование высоких давлений и узкого интервала температур при эксплуатации мембранного оборудования на стадии очистки раствора от низкомолекулярных растворимых примесей.

Задачей настоящего изобретения является создание способа, позволяющего получать ОЭК высокой чистоты с заданными СЗ и характеристической вязкостью, обладающего хорошими технико-экономическими показателями.

Поставленная задача решается за счет проведения процесса оксиэтилирования амилопектинового крахмала в присутствии хлористого натрия или хлористого калия, концентрирования нейтрализованной массы со стадии гидролиза по оксиэтилированному крахмалу ультрафильтрацией и/или обратным осмосом с последующей очисткой от растворимых низкомолекулярных органических и неорганических примесей ультрафильтрацией, стерилизацией тепловым и/или микрофильтрационным методом, концентрированием

ультрафильтрацией и/или обратным осмосом или направлением на розлив и стерилизацией. Процесс оксиэтилирования крахмала проводят при 20-80°C, а хлористый натрий или хлористый калий берут в количестве 1,0-10,0% от массы амилопектинового крахмала. Осветление реакционной массы может проводиться до и/или после очистки от растворимых низкомолекулярных органических и неорганических примесей.

Проведение процесса оксиэтилирования при температуре ниже 20°C приводит к значительному замедлению его протекания, а увеличение температуры выше 80°C приводит к получению окрашенного препарата.

Уменьшение количества хлористого натрия или хлористого калия менее 1% снижает скорость реакции, а увеличение его количества выше 10% технологически не оправдано.

Процесс получения ОЭК в соответствии с предлагаемым способом осуществляют следующим образом: в аппарат из нержавеющей стали загружают амилопектиновый крахмал и хлористый натрий (хлористый калий), смесь размешивают и путем подачи жидкой окиси этилена осуществляют оксиэтилирование, по окончании этого процесса реакционную массу подают в аппарат для гидролиза, куда при размешивании добавляют апиrogenную воду и соляную кислоту; процесс кислотного гидролиза проводят до достижения характеристической вязкости 0,14-0,18 и степени замещения 0,5-0,7. Полученный раствор ОЭК подвергают осветлению обработкой апиrogenным углем и фильтрованию. Затем раствор ОЭК очищают от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей ультрафильтрацией и концентрируют ультрафильтрацией и/или обратным осмосом. Далее реакционную массу приводят апиrogenной водой к оптимальной концентрации ОЭК для проведения очистки от низкомолекулярных растворимых примесей. Полученный раствор очищают апиrogenной водой при оптимальной концентрации ОЭК от низкомолекулярных органических и неорганических растворимых примесей ультрафильтрацией. Очищенную массу либо доводят путем разбавления апиrogenной водой или ультрафильтрационным концентрированием до 6%, стерилизуют тепловым и/или микрофильтрационным методом и направляют на розлив с последующей стерилизацией, либо стерилизуют тепловым и/или микрофильтрационным методом, концентрируют до содержания ОЭК более 15% ультрафильтрацией и/или обратным осмосом и сушат. Концентрация ОЭК в стерилизованном растворе, подаваемом на стадию сушки, может быть менее 15% при использовании распылительной сушилки. Процессы осветления, фильтрования и ультрафильтрационной очистки от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей осуществляют до и/или после ультрафильтрационной очистки от низкомолекулярных растворимых примесей.

Настоящее изобретение иллюстрируется

нижеприведенными примерами.

Пример 1.

В аппарат из нержавеющей стали заливают 300 см³ апиrogenной воды, после чего при размешивании загружают 200 г амилопектинового крахмала и 20 г хлористого натрия. Полученную смесь нагревают до 85-90°C и размешивают в течение 20 мин до образования однородного клейстера. Затем реакционную массу охлаждают до 40°C, продувают инертным газом, например, азотом, для удаления следов воздуха и подают под слой клейстера в течение 1 часа 40 г жидкой окиси этилена. Во время подачи окиси этилена в аппарате поддерживают температуру 80±5°C при давлении 0,15 МПа. По окончании подачи окиси этилена полученный оксиэтилированный крахмал охлаждают до 20°C и продувают азотом для удаления следов окиси этилена после чего реакционную массу передают на стадию кислотного гидролиза. После внесения ОЭК в аппарат для гидролиза, при размешивании добавляют 3 л апиrogenной воды и 300 см³ 2N соляной кислоты, массу нагревают до 65°C и выдерживают 2,0-2,5 часа при этой температуре до достижения характеристической вязкости 0,14-0,18 и C3 0,5-0,65.

Затем массу охлаждают до 40-43°C и нейтрализуют 300 см³ 2N раствора едкого натрия.

Далее раствор ОЭК осветляют обработкой апиrogenным углем и фильтруют. Затем массу очищают от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей при перепаде давлений 0,1-0,2 МПа на ультрафильтрационной системе Centrasette фирмы Pall Filtron с применением кассет, изготовленных на базе мембран Sigma Series с номинальным молекулярно-массовым пределом задержания (НММП) глобулярных белков 1,0 МДа. Концентрат, содержащий высокомолекулярные составляющие ОЭК и механические примеси, направляют на утилизацию. Фильтрат с содержанием ОЭК около 5% концентрируют до 12 - 14% по ОЭК при перепаде давлений 0,4 МПа на ультрафильтрационной системе Centrasette фирмы Pall Filtron с применением кассет изготовленных на базе мембран Sigma Series с НММП глобулярных белков 10 кДа. Затем раствор, не удаляя из ультрафильтрационной системы, приводят путем разбавления апиrogenной водой к концентрации ОЭК 8-10% и осуществляют ультрафильтрационный процесс очистки от низкомолекулярных органических и неорганических растворимых примесей. Очистку проводят апиrogenной водой при постоянной концентрации ОЭК в растворе и при перепаде давлений 4,0 МПа до достижения содержания ионов Cl⁻ в жидкости менее 0,05% и отсутствия низкомолекулярных гликолей. Далее очищенный раствор либо разбавляют апиrogenной водой до концентрации 6%, затем направляют на стадии микрофильтрационной стерилизации с использованием мембранных фильтров с размеров пор 0,1 мкм, розлива с последующей тепловой стерилизацией, либо стерилизуют микрофильтрацией, концентрируют ультрафильтрацией при

перепаде давлений 0,52 МПа до содержания ОЭК более 15%, затем сушат. Выход продукта - 65%; СЗ - 0,55; характеристическая вязкость - 0,165.

Пример 2.

Процесс ведут в условиях примера 1 с изменением в том, что раствор ОЭК очищают от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей на мембранах с НММП 500 кДа; концентрируют и очищают от низкомолекулярных примесей на мембранах с НММП 50 кДа. Полученный продукт характеризуется более узким молекулярно-массовым распределением ОЭК, чем в примере 1. Выход продукта - 60%; СЗ - 0,6; характеристическая вязкость - 0,170.

Пример 3.

Процесс ведут в условиях примера 1 с изменением в том, что в качестве катализатора берут хлористый калий в количестве 5% от исходного крахмала. Выход продукта - 63%; СЗ - 0,5; характеристическая вязкость - 0,175.

Пример 4.

Процесс ведут в условиях примера 1 с изменением в количестве катализатора хлористого натрия, которое составляет 2 г (1% от загруженного крахмала); время подачи окиси этилена составляет 4,5 часа при давлении 0,12 - 0,15 МПа; сконцентрированный после очистки от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей раствор ОЭК дополнительно концентрируют до содержания ОЭК около 20% обратным осмосом на мембранах с НММП 100 Да при перепаде давлений 4,0 МПа. Полученная реакционная масса имеет рН 6,8, степень замещения 0,5 и характеристическую вязкость - 0,164. Цвет ОЭК более темный, чем в примере 1. Выход продукта - 62%.

Пример 5.

Процесс ведут в условиях примера 1 с разницей в том, что подачу окиси этилена ведут при температуре 20 - 25°C и давлении 0,06 - 0,09 МПа; апиогенную воду вносят в количестве 400 см³ для уменьшения вязкости реакционной массы при температуре 20 - 25 °C; стадия очистки раствора ОЭК от высокодисперсных механических и высокомолекулярных растворимых примесей ультрафильтрацией исключают; нейтрализованную, осветленную реакционную массу концентрируют до содержания ОЭК около 20% обратным осмосом на мембранах с НММП 100 Да при перепаде давлений 4,0 МПа; очищенный раствор ОЭК от низкомолекулярных органических и неорганических растворимых примесей ультрафильтрацией концентрируют обратным осмосом на мембранах с НММП 100 Да при перепаде давлений 4,0 МПа до концентрации ОЭК более 20%, затем сушат. Выход продукта - 64,5%; СЗ - 0,63; характеристическая вязкость - 0,170.

Пример 6.

В автоклав из нержавеющей стали заливают 227 л апиогенной воды и загружают при перемешивании 65 кг амилопектинового крахмала и 6 кг хлористого натрия. Полученную смесь нагревают до температуры 85 - 90°C и размешивают 30 минут до образования однородного клейстера. Реакционную массу охлаждают до

60°C и трижды продувают азотом, после чего начинают подавать окись этилена при давлении 0,18-0,2 МПа. Продолжительность подачи 18 кг окиси этилена составляет 1,5 - 2,0 часа при температуре 65 - 75°C. По окончании подачи окиси этилена при этой же температуре и при размешивании дают выдержку в течение 2 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 30-35°C и передают в аппарат для гидролиза. Полученный раствор имеет рН 10,2; степень замещения ОЭК - 0,62.

В гидролизер при перемешивании добавляют 700 л апиогенной воды и 102 кг 2N соляной кислоты, нагревают раствор до температуры 60 - 65°C и выдерживают при этой температуре 2,5 - 3,0 часа до достижения характеристической вязкости 0,12 - 0,18.

После чего реакционную массу охлаждают до 50°C и при перемешивании в течение 20-30 минут приливают 103 кг 2N раствора едкого натра.

Полученный в количестве 1109 кг нейтральный раствор гидролизата далее осветляют обработкой апиогенным углем и осуществляют дальнейший технологический процесс в условиях примера 1 с изменением в том, что очищенный 6% раствор ОЭК подвергают тепловой стерилизации при температуре 121°C в течение 20-30 минут и сушат в распылительной сушилке. Выход продукта - 55%; СЗ - 0,62; характеристическая вязкость - 0,174.

Таким образом, осуществление процесса получения ОЭК по описанному выше способу имеет ряд существенных преимуществ и позволяет

- синтезировать оксиэтилированный продукт с требуемой степенью замещения при расходе окиси этилена почти в два раза ниже, чем в случае использования в качестве катализатора едкого натра;

- получить более светлые продукты оксиэтилирования;

- снизить образование побочных соединений низкомолекулярных гликолей (моно-, ди- и тригликолей);

- практически исключить стадию нейтрализации по окончании процесса оксиэтилирования;

- увеличить эффективность и степень очистки продукта от низкомолекулярных органических и неорганических растворимых примесей при рациональной организации проведения мембранных процессов и использования мембранного оборудования, работающего при низких перепадах давлений (до 2,0 МПа) и широком интервале температур (от 5°C до 120°C).

Формула изобретения:

1. Способ получения оксиэтилированного крахмала, включающий оксиэтилирование амилопектинового крахмала, кислотный гидролиз, нейтрализацию, осветление, очистку, концентрирование, стерилизацию и сушку, отличающийся тем, что оксиэтилирование амилопектинового крахмала осуществляют в присутствии хлористого натрия или хлористого калия, нейтрализованную массу после стадии гидролиза концентрируют по оксиэтилированному крахмалу ультрафильтрацией и/или обратным осмосом,

затем очищают от растворимых низкомолекулярных органических и неорганических примесей ультрафильтрацией, последующую стерилизацию проводят тепловым и/или микрофильтрационным методом, стерилизованный раствор концентрируют ультрафильтрацией и/или обратным осмосом или направляют на розлив с последующей стерилизацией.

2. Способ получения оксиэтилированного крахмала по п.1, отличающийся тем, что процесс оксиэтилирования амилопектинового

крахмала проводят при 20 - 80 °С.

3. Способ получения оксиэтилированного крахмала по п.1, отличающийся тем, что хлористый натрий или хлористый калий берут в количестве 1,0 - 10,0% от массы амилопектинового крахмала.

4. Способ получения оксиэтилированного крахмала по п.1, отличающийся тем, что осветление реакционной массы проводят до и/или после очистки от растворимых низкомолекулярных органических и неорганических примесей.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60