

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

62939

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.IX.1967 (P 122 804)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 19.VI.1971

Kl. 39 b⁵, 23/06

MKP C 08 g, 23/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: Dominik Nowak, Józef Gibas, Eugenia Janisz,
Zdzisław Kotłęga, Sabina Woźniak

Właściciel patentu: Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej, Blachownia
Śląska (Polska)

Sposób oczyszczania polietylenoglikoli dla celów farmaceutycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania polietylenoglikoli dla celów farmaceutycznych.

Polietylenoglikole otrzymane w reakcji poliadycji tlenku etylenu z glikolem etylenowym lub też w reakcji tlenku etylenu z wodą wobec katalizatora alkalicznego, zawierającą wiele różnych zanieczyszczeń i z tego powodu nie jest możliwe bezpośrednie ich stosowanie w produkcji farmaceutycznej ze względu na specjalne i wysokie wymagania farmakopealne.

Do zanieczyszczeń obniżających wartość polietylenoglikoli należą glikol monoetylenowy i glikol dwuetylenowy, katalizatory alkaliczne stosowane do syntezy poliglikoli, substancje o charakterze redukującym oraz substancje barwne o ciemnym zabarwieniu.

Znanymi sposobami glikol monoetylenowy i dwuetylenowy oddziela się od głównego produktu reakcji na drodze destylacji próżniowej, a zanieczyszczenia alkaliczne na wymiennicach jonowych, lub przez zobojętnienie kwasem.

Nieznane są natomiast sposoby usuwania związków redukujących i barwnych zanieczyszczających wyższe poliglikole lub ich rozkładania na drodze chemicznej przemiany do produktów łatwo usuwalnych.

Zanieczyszczenia redukujące i barwne powstają głównie przez polimeryzację aldehydu octowego występującego w technicznym tlenku etylenu i przez termiczny rozkład głównego produktu re-

2

akcji to jest polietylenoglikolu w czasie jego syntezy. Stwierdzono, że możliwe jest przeprowadzenie na drodze chemicznej przemiany zarówno związków redukujących do produktów chemicznie obojętnych, jak też wybielanie związków barwnych i częściowe ich oddzielenie od polietylenoglikoli. Oczyszczaniu sposobem według wynalazku poddaje się polietylenoglikole o ciężarze cząsteczkowym 400—4000, konsystencji od ciekłej do stałej, temperaturze krzepnięcia od -2°C do 54°C , barwie równej wartości 8—15 według skali chromowej i zawartości substancji redukujących określanych zdolnością natychmiastowego odbarwiania 0,25 molarnego roztworu nadmanganianu potasu.

15 Sposobem według wynalazku polietylenoglikole poddaje się najpierw rafinacji węglem aktywnym użytym w postaci proszku w ilości 5—10% wagowych licząc na poliglikol, najkorzystniej w temperaturze 80—100°C, po czym po oddzieleniu węgla aktywnego roztwór reakcyjny filtruje się, a uzyskany filtrat ogrzewa z roztworem wodnym nadmanganianu potasu użytym w ilości 5—13% wagowych w przeliczeniu na nadmanganian w temperaturze 70—100°C, w środowisku kwaśnym o wartości $\text{pH} = 1-3$, przy czym jako kwas najkorzystniej stosuje się kwas siarkowy.

25 Rozłożony w wyniku reakcji redukcyjno-utleniającej nadmanganian potasowy tworzy produkty w postaci szlamu, które łatwo ulegają dekantacji i wskutek tego uproszczone jest oddzielanie po-

wstałych substancji nieorganicznych od produktu głównego. O ile polietylenoglikole po oczyszczaniu na drodze dekantacji i następnej filtracji od substancji nieorganicznych posiadają odczyn kwaśny, wówczas produkt zobojętnia się za pomocą anionitów lub ługami na przykład tlenkiem lub wodorotlenkiem wapnia. Z polietylenoglikoli o nastawionym pH = 6,0—7,5 usuwa się wprowadzoną z nadmanganianem potasu wodę, na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Po usunięciu wody polietylenoglikole poddaje się ponownej filtracji w celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń wprowadzonych przy zobojętnieniu.

Polietylenoglikole otrzymane sposobem według wynalazku spełniają wymagania farmakopealne, a więc są bezbarwne, bez zapachu, posiadają wymagane ciężary cząsteczkowe dla polikolu 400 w granicach 380—450, dla polikolu 1500 w granicach 1250—1600, dla polikolu 4000 w granicach 3500—4500 oraz zawartość części redukcyjnych określona zdolnością odbarwienia 0,25 molarnego roztworu nadmanganianu potasu wynosi w czasie powyżej 5 minut. Oczyszczone polietylenoglikole mogą być stosowane w przemyśle farmaceutycznym do wytwarzania czopków, maści i innych farmaceutyków zamiast masła kakaowego.

Przykład I. Otrzymywanie polietylenoglikolu dla celów farmaceutyczno-kosmetycznych o średnim ciężarze cząsteczkowym 400. W zlewce odważa się 1000 g polietylenoglikolu surowego, dodaje sproszkowanego węgla aktywnego w ilości 50 g. Zawartość zlewki podgrzewa się do temperatury 80°C i intensywnie miesza w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę produktu i węgla poddaje się filtracji pod zmniejszonym ciśnieniem w celu oddzielenia węgla. Do odfiltrowanego polietylenoglikolu 400 dodaje się 50% kwas siarkowy w celu ustalenia wartości pH roztworu równej 3, po czym całość podgrzewa do temperatury 80°C. W tej temperaturze wprowadza się porcjami przy ciągłym mieszaniu 10% roztwór nadmanganianu potasu w ilości 5% wagowych w stosunku do produktu licząc na 100% nadmanganian.

Po wprowadzeniu całej ilości nadmanganianu roztwór reakcyjny miesza się w temperaturze 80°C w ciągu 1 godziny. Następnie wyłącza się mieszadło i pozostawia zawartość kolby w ciągu 15 minut w spokoju w celu zdekantowania szlamu manganowego. Po oddzieleniu szlamu górną warstwę poddaje się filtracji pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie filtrat ogrzewa się w temperaturze 70°C pod zmniejszonym ciśnieniem w celu oddzielenia wody. Uzyskany produkt jest bezbarwny, bezwonny i spełnia wymagania farmakopealne.

Przykład II. Otrzymanie polietylenoglikolu dla celów farmaceutyczno-kosmetycznych o średnim ciężarze cząsteczkowym 1500. Odważa się 1000 g surowego polietylenoglikolu o średnim ciężarze cząsteczkowym 1500, po czym ogrzewa do temperatury 50°C i nastawia wartość pH na 2. Następnie roztwór ogrzewa się do temperatury 80°C i wprowadza porcjami 10% roztwór nad-

manganianu potasu w ilości 70 g w stosunku do produktu licząc na 100% nadmanganian. Po wdozowaniu całej ilości nadmanganianu miesza się zawartość kolby w ciągu 1 godziny, po czym pozostawia w spokoju przez 15 minut i poddaje dekantacji, a następnie filtracji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zdekantowany osad również poddaje się filtracji w celu wydzielenia zaadsorbowanego produktu. Przefiltrowany produkt zawiera około 50% wody, którą oddziela się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 70—80°C. Po oddestylowaniu wody otrzymuje się polietylenoglikol o konsystencji stałej, bezbarwny i o redukcyjności wg wymagań farmakopealnych powyżej 5 minut. Produkt posiada właściwości, które pozwalają stosować go do celów farmaceutyczno-kosmetycznych.

Przykład III. Otrzymywanie polietylenoglikolu dla celów farmaceutyczno-kosmetycznych o średnim ciężarze cząsteczkowym 4000. Odważa się 1000 g surowego polietylenoglikolu o średnim ciężarze cząsteczkowym 4000, ogrzewa do temperatury 60°C i nastawia pH na wartość 1. Następnie roztwór ogrzewa się do temperatury 80°C i wprowadza porcjami 10% roztwór nadmanganianu potasu w ilości 130 g w stosunku do produktu licząc na 100% nadmanganian.

Po wprowadzeniu całej ilości nadmanganianu miesza się zawartość kolby w ciągu 1 godziny, po czym pozostawia w spokoju przez 15 minut i poddaje dekantacji i filtracji. Przefiltrowany produkt jest jeszcze kwaśny i wartość pH wynosi 3,5. W celu zobojętnienia roztworu do wartości pH = 7, do rafinowanego polietylenoglikolu wprowadza się anionit. Zobojętnienie anionitem (którego dodaje się 25% wagowych w stosunku do rafinowanego produktu) przeprowadza się w temperaturze 40°C. Po zobojętnieniu roztwór poreakcyjny, który zawiera około 54% wody poddaje się destylacji pod próżnią 5 mm Hg w temperaturze 80°C. Po oddestylowaniu wody otrzymuje się bezbarwny polietylenoglikol zdatny dla celów farmaceutycznych.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania polietylenoglikoli dla celów farmaceutycznych, otrzymanych w reakcji tlenku etylenu z glikolem etylenowym lub też tlenku etylenu z wodą wobec katalizatora alkalicznego, o ciężarze cząsteczkowym 400—4000, **znamienny tym**, że polietylenoglikole oczyszczone wstępnie w znany sposób przez rafinację węglem aktywnym, traktuje się roztworem wodnym nadmanganianu potasu w środowisku kwaśnym o wartości pH = 1—3 w ilości 5—13% wagowych w przeliczeniu na nadmanganian, w temperaturze 70—100°C, po czym z roztworu poreakcyjnego oddziela się szlam manganowy przez filtrację i zobojętnia się ługami lub na anionitach w znany sposób, a wodę oddziela się na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.