



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45238

Kl. 12 o, 6

VEB Serum — Werk Bernburg*)
Bernburg, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania jododekstranu

Patent trwa od dnia 1 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 5 maja 1960 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna).

Wynalazek ma na celu wytwarzanie estrów dekstranowych kwasu jodowodorowego, zwanych w skrócie jododekstranem. Związki jodu stosowane są jako środek kontrastowy do prześwietleń promieniami Roentgena. W odnośnej literaturze opisano wyczerpująco związki jodu takie jak np. sól dwusodową kwasu 3,5-dwujodo-4-pirydoksylo-N-metylo-2,6-dwukarboksylowego lub czterojodo-czterochlorofluoresceiny. Związki jodu z dekstranem są również znane jako środek kontrastowy do prześwietleń promieniami Roentgena. Ich szczególna zaleta polega na tym, że związki jodu z dekstranem w przeciwieństwie do innych wspomnianych związków jodu, posiadają znacznie wyższy ciężar cząsteczkowy i dzięki tym ich właściwoś-

ciom wielocząsteczkowym, szczególnie korzystnie stosowane są ze względu na ich przenikalność do organizmu.

Otrzymywanie ich opisano w patentach Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.811.516 i nr 2.811.517. Według podanych tam sposobów otrzymuje się jododekstrany albo w wyniku reakcji dekstranu z roztworem jodu Lugola, bądź poprzez związki tosylodekstranowe. Reakcja z roztworem jodu Lugola jest jak stwierdzono, bardzo niepewna. Przy reakcji dekstranu z p-toluenosulfochlorkiem pracuje się w bezwodnej pirydynie w temperaturze poniżej 0°. Produkt tosylowania przeprowadza się w związek jodowy przez reakcję z jodkiem sodowym w temperaturze 100°.

Dla celów technicznych pożądanym jest sposób zarówno pewny, jak i prosty.

Wynalazek niniejszy pozwala na wytwarzanie jododekstranu środkami prostymi i uniknię-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Ulrich Behrens, Manfred Ringfeil i Anton Gabert.

cie niedogodności wyżej wspomnianych sposobów. Wykryto, że łatwo otrzymywane estry kwasu fosforowego i dekstranu można z łatwością przeprowadzić w odpowiednie związki jodu za pomocą kwasu jodowodorowego lub jego soli w rozpuszczalnikach organicznych.

Wybór środowiska reakcyjnego zależy od związku jodu przeznaczonego do przeestryfikowania. Do przeestryfikowania z kwasem jodowodorowym nadają się zwłaszcza formamid, dwumetyloformamid, porydyna i inne organiczne rozpuszczalniki z trzeciorzędowym atomem azotu. Do przeestryfikowania z solami kwasu jodowodorowego nadają się zwłaszcza ketony, takie jak aceton i acetoniloaceton.

Temperatura reakcji powinna korzystnie mieścić się w zakresie temperatur wrzenia zastosowanych rozpuszczalników lub poniżej tego zakresu, w celu uniknięcia oddestylowania. Przy wyższych temperaturach reakcja może się odbywać w naczyniu ciśnieniowym.

Fosforan dekstranowy można zastosować w postaci rozpuszczonej lub zdyspergowanej, kolejność dodawania współreagentów do rozpuszczalnika jest dowolna.

Można stosować fosforany dekstranowe o każdym stopniu polimeryzacji. Dla zobrazowania żołądka i jelit nadają się np. dekstrany o wysokim stopniu polimeryzacji, jakie występują w rodzimym dekstranie. Do badań przenikalności nadają się np. dekstrany o stopniu polimeryzacji 110.

Oczyszczanie produktu może się odbywać przez dializę lub ponowne strącanie osadu w odpowiednich rozpuszczalnikach, jak np. w metanolu. Przez ostrożne zagęszczanie najkorzystniej w próżni i następne rozdrobnienie lub przez suszenie rozpryskowe można otrzymać preparat pod postacią proszku.

Przykład I. 10 g fosforanu dekstranowego (ciężar cząsteczkowy wprowadzonego dekstranu 30.000; zawartość $\text{PO}_4 = 13,9\%$ rozpuszcza się w 100 ml chinoliny i zadaje 40 ml około 40% kwasu jodowodorowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu około 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy ustawicznym mieszaniu. Produkt reakcji wytrąca się alkoholem i oczyszcza przez strącanie. Wydajność wynosi 8 g; zawartość jodu — 9%.

Przykład II. 10 g fosforanu dekstranowego (średni ciężar cząsteczkowy 13.000; zawartość $\text{PO}_4 = 13,8\%$) rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i zadaje 40 ml 40%-ego

kwasu jodowodorowego. Mieszaninę traktuje się podobnie jak w przykładzie I. Wydajność: 9 g; zawartość jodu 10,5%.

Przykład III. 10 g fosforanu dekstranowego (średni ciężar cząsteczkowy wprowadzonego dekstranu 71.000; zawartość $\text{PO}_4 = 10,11\%$) rozpuszcza się w 100 ml pirydyny i traktuje analogicznie jak w przykładzie I. Wydajność: 8 g; zawartość jodu 7,8%.

Przykład IV. 10 g fosforanu dekstranowego (rodzimy, wysokocząsteczkowy dekstran. zawartość $\text{PO}_4 = 7,6\%$) dysperguje się w 250 ml formamidu i dodaje 100 ml około 40%-ego kwasu jodowodorowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wytrąca się alkoholem i oczyszcza przez strącanie. Wydajność: 8 g, zawartość jodu: 5,2%.

Przykład V. 10 g fosforanu dekstranowego (średni ciężar cząsteczkowy wprowadzonego dekstranu 30.000. zawartość $\text{PO}_4 = 13,9\%$ dysperguje się dokładnie w 150 ml acetonu i zadaje 50 ml 50%-ego roztworu jodku sodowego w acetonie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną przy energicznym mieszaniu. Następnie dodaje się 50 ml wody, oddestylowuje aceton i pozostały roztwór w ciągu 48 godzin dializuje się w wodzie w przeciw-prądzie. Roztwór zagęszcza się pod próżnią do około 50 ml i powoli wkrapla do 7-mio krotnej ilości etanolu. Drobną kłaczkowatą osad wyosabia się i suszy w suszarce próżniowej w temperaturze 60° w ciągu 20 godzin. Wydajność: 9 g. zawartość jodu: 5,6%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania jododekstranu, znamieny tym, że fosforan dekstranowy przeprowadza się w ester z kwasem jodowodorowym w organicznych rozpuszczalnikach, najkorzystniej w formamidzie, dwumetyloformamidzie i pirydynie lub z solami kwasu jodowodorowego w ketonach, najkorzystniej w acetonie i otrzymany związek jodu oczyszcza przez dializę i (lub) strącanie za pomocą odpowiednich środków strącających, najkorzystniej niższych alkoholi i następnie wyosabia.

VEB Serum-Werk Bernburg

Zastępcy: Józef Felkner & Wanda Modlibowska
rzecznicy patentowi

