RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **159466**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **279885**

(22) Data zgłoszenia: **07.06.1989**

(51) IntCl[5]:
C08F 222/06
C08F 6/04

CZYTELNIA OGÓLNA

(54) **Sposób rozfrakcjonowania względem masy cząsteczkowej biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego**

(43) **Zgłoszenie ogłoszono:**
10.12.1990 BUP 25/90

(45) **O udzieleniu patentu ogłoszono:**
31.12.1992 WUP 12/92

(73) **Uprawniony z patentu:**
Polska Akademia Nauk Instytut Inżynierii Chemicznej, Gliwice, PL

(72) **Twórcy wynalazku:**
Andrzej Jarzębski, Zabrze, PL
Andrzej Lachowski, Gliwice, PL
Jolanta Maślińska-Solich, Knurów, PL
Jarosław Lorenc, Katowice, PL

(57) 1. Sposób rozfrakcjonowania względem masy cząsteczkowej biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego, **znamienny tym**, że kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego umieszczone w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddaje się działaniu sprężonego rozpuszczalnika gazowego w stanie nad- lub okołokrytycznym lub mieszaniny tego rozpuszczalnika i ciekłego, zwiększając jego ciśnienie sukcesywnie i skokowo, począwszy od ciśnienia krytycznego do ciśnienia wynikającego z rozpuszczalności najtrudniej rozpuszczalnej frakcji w danym rozpuszczalniku, przy temperaturach wyższych od temperatury krytycznej i wynikającej z korzystnej rozpuszczalności, przy czym wydzielanie kolejnych frakcji kopolimeru następuje sukcesywnie w jednostopniowym separatorze o ciśnieniu niższym niż w ekstraktorze o 5 do 15 MPa.

PL 159466 B1

SPOSÓB ROZFRAKCJONOWANIA WZGLĘDEM MASY CZĄSTECZKOWEJ
BIOLOGICZNIE CZYNNYCH KOPOLIMERÓW BEZWODNIKA KWASU MALEINOWEGO

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób rozfrakcjonowania względem masy cząsteczkowej biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego,z n a m i e n n y t y m,że kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego umieszczone w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddaje się działaniu sprężonego rozpuszczalnika gazowego w stanie nad- lub okołokrtycznym lub mieszaniny tego rozpuszczalnika i ciekłego,zwiększając jego ciśnienie sukcesywnie i skokowo,począwszy od ciśnienia krytycznego do ciśnienia wynikającego z rozpuszczalności najtrudniej rozpuszczalnej frakcji w danym rozpuszczalniku,przy temperaturach wyższych od temperatury krytycznej i wynikającej z korzystnej rozpuszczalności,przy czym wydzielanie kolejnych frakcji kopolimeru następuje sukcesywnie w jednostopniowym separatorze o ciśnieniu niższym niż w ekstraktorze o 5 do 15 MPa.

2. Sposób rozfrakcjonowania względem masy cząsteczkowej biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego, z n a m i e n n y t y m,że kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego umieszczone w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddaje się działaniu sprężonego gazu w stanie nadkrytycznym,lub mieszaniny tego rozpuszczalnika i ciekłego,przy parametrach wynikających z maksymalnej rozpuszczalności kopolimeru w danym ekstrahencie,natomiast wydzielanie kolejnych frakcji kopolimeru następuje poprzez sukcesywną i skokową redukcję ciśnienia w pojedyńczym separatorze,lub też stopniową redukcję ciśnienia w kolejnych separatorach - kaskadzie.

3. Sposób według zastrz.1 lub 2, z n a m i e n n y t y m,że jako rozpuszczalniki stosuje się gazy o łagodnych parametrach takie jak: CO_2,NO_2,N_2O,CH_4,C_2H_4,C_2H_6,C_3H_6,C_3H_8,C_4H_8, freon lub ich mieszaniny.

4. Sposób według zastrz.3, z n a m i e n n y t y m, że do rozpuszczalnika dodaje się do 5 % wagowych ciekłych substancji modyfikujących,szczególnie takich,jak H_2O, CH_3OH, $(CH_3)_2CO$.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest efektywny sposób rozfrakcjonowania względem masy cząsteczkowej biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego.

Znane jest z literatury (Regelson W.,Morahan P.S.,1975 "Polyelectrolytes and their Applications", A.Rembaum and E.Selegny Eds. 12, 13),że niskocząsteczkowe frakcje kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego charakteryzuje aktywność przeciwnowotworowa,przy niskiej toksyczności,która wzrasta ze wzrostem masy cząsteczkowej.

Celowym wydaje się więc znalezienie metody,która umożliwiłaby wyodrębnienie frakcji o pożądanej masie cząsteczkowej,a w konsekwencji specyficzności.

Literatura przedmiotowa (Trivedi B.C., Culbertson B.M. "Maleic anhydride" Plenum Press N.Y. 1982) podaje kilka sposobów oczyszczania polimerów:

-wielokrotne operacje rozpuszczania i wytrącania nierozpuszczalnikiem,

-wymywanie,

-dializa (polielektrolitów).

W przypadku biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego występuje jednak zjawisko silnego kompleksowania bezwodnika przez te kopolimery w wyniku oddziaływań elektronowo-akceptorowych.Takie silne oddziaływania występują zwłaszcza w polimerach zawierających dodatkowo w łańcuchu polimerowym wiązania podwójne powstałe w wyniku zakończenia łańcucha poprzez reakcje przeniesienia lub dysproporcjonowania.Stąd też oczyszczanie kopolimerów bezwodnika kwasu meleinowego jest szczególnie trudne,a rozfrakcjonowanie wręcz niemożliwe metodami analitycznymi (Maślińska - Solich J., Rudnicka I., Eur. Polym. J. 24, 453, 1988).Także rozfrakcjonowanie tych

kopolimerów na kolumnach chromatograficznych nie daje pożądanego efektu (Krukonis V., Polymer News 11, 7, 1985).

Celem wynalazku jest opracowanie efektywnej metody rozfrakcjonowania biologicznie czynnych kopolimerów bezwodnika kwasu maleinowego według masy cząsteczkowej, a przeto uzyskanie frakcji o pożądanej masie i czystości co pozwala na jej wykorzystanie jako leku o wysokiej specyficzności.

Stwierdzono, że poddając ekstrakcji wysokociśnieniowej gazami sprężonymi w stanie nadkrytycznym biologicznie czynne kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego,można uzyskać efektywne rozfrakcjonowanie produktu ze względu na jego masę cząsteczkową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego umieszczone w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddaje się działaniu sprężonego rozpuszczalnika gazowego w stanie nad- lub okołokrytycznym, lub mieszaniny tego rozpuszczalnika i ciekłego, zwiększając jego ciśnienie sukcesywnie i skokowo, począwszy od ciśnienia krytycznego do ciśnienia wynikającego z rozpuszczalności najtrudniej rozpuszczalnej frakcji w danym rozpuszczalniku, przy temperaturach wyższych od temperatury krytycznej i wynikającej z korzystnej rozpuszczalności. Wydzielenie kolejnych frakcji kopolimeru następuje sukcesywnie w jednostopniowym separatorze o ciśnieniu niższym niż w ekstraktorze o 5 do 15 MPa.

Wariant sposobu według wynalazku polega na tym, że kopolimery bezwodnika kwasu maleinowego umieszczone w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddaje się ekstrakcji sprężonym gazem w stanie nadkrytycznym, lub mieszaniny tego rozpuszczalnika i ciekłego, przy parametrach wynikających z maksymalnej rozpuszczalności kopolimeru w danym ekstrahencie, natomiast wydzielanie kolejnych frakcji cząsteczkowych kopolimeru następuje poprzez sukcesywną i skokową redukcję ciśnienia w pojedyńczym separatorze, lub też stopniową redukcję ciśnienia w kolejnych separatorach - kaskadzie.

Jako rozpuszczalniki stosuje się gazy o łagodnych parametrach, takie jak: CO_2, N_2O, NO_2, CH_4, C_2H_4, C_2H_6, C_3H_6, C_3H_8, C_4H_{10}, freon lub ich mieszaniny.Korzystnie do rozpuszczalnika dodaje się substancji modyfikujących takich jak H_2O, CH_3OH, $(CH_3)_2CO$.

Zaletą sposobu według wynalazku jest bardzo wysoka selektywność procesu, oraz możliwość uzyskania frakcji o niskiej polidyspersyjności nieosiągalnej metodami klasycznymi.

P r z y k ł a d I. Surowy kopolimer: bezwodnik kwasu maleinowego - β pinen umieszczony w termostatowanym ekstraktorze poddano procesowi ekstrakcji sprężonym CO_2 zwiększając sukcesywnie i skokowo jego ciśnienie począwszy od 8 MPa do 45 MPa przy temperaturze 313 K. Analizy kolejno odbieranych ekstraktów wykazały, iż charakteryzuje je niska polidyspersyjność, przy czym średnia masa cząsteczkowa kolejnych frakcji rosła od ok. 100 do ok. 2000. Tak więc prowadzenie procesu w wyżej wymieniony sposób pozwoliło na rozfrakcjonowanie kopolimeru bezwodnika kwasu maleinowego - β pinen według masy cząsteczkowej w sposób selektywny, niemożliwy do uzyskania na drodze klasycznej.

P r z y k ł a d II. Surowy kopolimer jak w przykładzie 1 umieszczony w termostatowanym ekstraktorze poddano procesowi ekstrakcji sprężonym dwutlenkiem węgla pod ciśnieniem 45 MPa i temperaturze 313 K. Ekstrakt - poszczególne jego frakcje - wydzielano sukcesywnie w separatorze zmniejszając skokowo ciśnienie od 40 do 4 MPa. Analogicznie jak w przykładzie 1 próbki kolejno odbieranych ekstraktów cechowała niska polidyspersyjność, przy czym średnia masa cząsteczkowa kolejnych frakcji malała od ok. 2000 do ok. 100. Tak więc prowadzenie procesu w wyżej wymieniony sposób pozwoliło na rozfrakcjonowanie kopolimeru bezwodnik kwasu maleinowego - β pinen według masy cząsteczkowej z podobną jak w przykładzie 1 selektywnością.

P r z y k ł a d III. Surowy kopolimer: eter etylowo-butylowy-octan winylu-bezwodnik kwasu maleinowego, umieszczony w termostatowanym ekstraktorze poddano procesowi ekstrakcji w sposób analogiczny jak w przykładzie 1, przy ciągłym przepływie CO_2 o ciśnieniu sukcesywnie i skokowo rosnącym od 8 do 45 MPa i temperaturze 313 K. Sposób odbierania kolejnych ekstraktów był analogiczny jak w przykładzie 1. Analizy kolejnych ekstraktów wykazały, że charakteryzuje je niska polidyspersyjność, przy czym średnia masa cząsteczkowa rosła ze wzrostem ciśnienia ekstrakcji od ok. 100 do ok. 2300. Również i w tym przypadku prowadzenie procesu w wyżej wymieniony sposób pozwoliło na rozfrakcjonowanie kopolimeru bezwodnika kwasu maleinowego według masy cząsteczkowej z selektywnością niespotykaną przy użyciu metod klasycznych.

P r z y k ł a d IV. Surowy kopolimer: eter etylowo-butylowy-octan winylu-bezwodnik kwasu

maleinowego, umieszczony w termostatowanym naczyniu ciśnieniowym poddano ekstrakcji sprężonym dwutlenkiem węgla pod ciśnieniem 45 MPa i w temperaturze 313 K. Poszczególne frakcje ekstraktu wydzielano sukcesywnie w separatorze zmniejszając skokowo ciśnienie tego procesu od 40 do 4 MPa. Analogicznie jak w przykładzie 1 próbki kolejno odbieranych ekstraktów cechowała niska polidyspersyjność, przy czym średnia masa cząsteczkowa kolejnych frakcji malała od ok. 2300 do ok. 100. Również i w tym przypadku uzyskano rozfrakcjonowanie kopolimeru bezwodnika kwasu maleinowego według masy cząsteczkowej z niespotykaną dotąd selektywnością.

Zakład Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.
Cena 10 000 zł