



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75747 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07H 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ ГЛЮКОЗАМІНУ

1

(21) 20040504090
(22) 02.12.2002
(24) 15.05.2006
(86) PCT/EP02/13570, 02.12.2002
(31) MI2001A002818
(32) 28.12.2001
(33) IT
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Пінца Маріо , IT, Сегналіні Франка , IT, Марчетті Марцелло , IT, Якоанджелі Томмазо , IT, Де Віта Франческо, IT
(73) АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., IT
(56) US 5902801 A, 11.05.1999
US 4642340 A, 10.02.1987
US 5847107 A, 08.12.1998
EP 0214642 A, 18.03.1987
(57) 1. Спосіб одержання сполуки, що складається з протонованого глюкозаміну та іонів Cl^- , Na^+ і SO_4^{2-} у співвідношенні, вказаному в нижченаведеній формулі:
 $[\text{GluNH}_3^+]_2 \cdot 2\text{Na}^+ \cdot \text{SO}_4^{2-} \cdot 2\text{Cl}^-$, А
в якому проводять:
(а) змішування гідрохлориду глюкозаміну і стехіометричного надлишку сульфату натрію у воді,
(б) нагрівання суміші, одержаної на попередньому етапі (а),
(с) охолодження суміші, і
(д) виділення твердої речовини, присутньої у вищезгаданій охолодженій суміші за допомогою фільтрації.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на етапі (а) від 0,8 до 1 моль сульфату натрію використовують на моль гідрохлориду глюкозаміну.

2

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що на етапі (а) 0,9 моль сульфату натрію використовують на моль гідрохлориду глюкозаміну.
4. Спосіб за будь-яким з попередніх пп. 1-3, який відрізняється тим, що кількість води, яку використовують на етапі (а), коливається від 180 до 230 мл на моль гідрохлориду глюкозаміну.
5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що кількість води становить приблизно 200 мл на моль гідрохлориду глюкозаміну.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що на етапі (б) суміш нагрівають до температури від 35°C до 55°C .
7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що суміш нагрівають до температури від 40°C до 45°C .
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пп. 1-7, який відрізняється тим, що на етапі (б) нагрівання здійснюють протягом періоду від 15 хвилин до 5 годин.
9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що нагрівання здійснюють протягом періоду від 2,5 до 3,5 годин.
10. Спосіб за будь-яким з попередніх пп. 1-9, який відрізняється тим, що на етапі (с) суміш охолоджують до температури від 0°C до 33°C .
11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що суміш охолоджують до приблизно 30°C .
12. Спосіб за будь-яким з попередніх пп. 1-11, який відрізняється тим, що на етапі (с) охолодження здійснюють протягом періоду від 1 до 5 годин.
13. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що охолодження здійснюють протягом періоду від 2,5 до 3,5 годин.

Цей винахід стосується способу одержання сполуки глюкозаміну та одержаної, таким чином, сполуки.

Як відомо, глюкозамін (2-аміно-2-дезоксиглюкоза; хітозамін; GluNH_2) є компонентом мукопротеїнів і мукополісахаридів. Його зазвичай одержують з хітину й виділяють як гідроклорид.

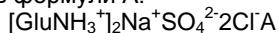
Сульфат глюкозаміну — це ліки, які є добре

відомими й широко застосовуються для лікування ревматичної лихоманки, артритних і артрозних хвороб, як гострих, так і хронічних, і для лікування патологічних станів, що походять з метаболічних розладів кістково-суглобної тканини. Його синтез був описаний наприкінці 1898 р. [Breuer Chem. Ber. 31, 2197]. Однак, його фізико-хімічні властивості є такими, що з ним відносно важко працювати й час від часу він є нестабільним. Го-

(19) UA (11) 75747 (13) C2

ловні проблеми походять від його високої гігроскопічності.

У патенті US-A-4642340 описано, як подолати цей недолік, використовуючи припустимо змішану сіль формули А:



яка знаходиться у формі кристалічного порошку, та не за більш ніж 300°C, є стабільною за умов навколишнього середовища й має фармакологічні властивості, які значною мірою подібні до властивостей сульфату глюкозаміну.

Вищезгаданий документ також описує одержання вищезгаданої припустимо змішаної солі А за допомогою:

(а) розчинення з перемішуванням безводного хлориду натрію у 5,5-7,5 частинах за вагою дистильованої води на кожну частину хлориду натрію при температурі від 50°C до 70°C;

(б) розчинення з перемішуванням у розчині, одержаному на етапі (а), стехіометричної кількості сульфату глюкозаміну при температурі від 35°C до 45°C;

(с) осадження припустимо змішаної солі А, додаючи рідину для осадження, яка є водозмішуваною й у якій припустимо змішана сіль А має розчинність не більшу за 0,1% (вага/об'єм), цей етап виконують з перемішуванням при температурі від 40°C до 50°C;

(d) завершення осадження шляхом зменшення температури суміші;

(е) виділення припустимо осадженої змішаної солі А.

Рідина для осадження, яку використовують на етапі (с), це — ацетон, етанол, ацетонітрил, тетрагідрофуран або діоксан.

Подібний спосіб описаний в патенті US-A-5 847 107. Згідно з цим способом вищезгадану припустимо змішану сіль А одержують за допомогою:

(а) розчинення гідрохлориду глюкозаміну та сульфату натрію в стехіометричній кількості у воді;

(б) осадження припустимо змішаної солі А шляхом додавання рідини для осадження, яка є водозмішуваною.

У цьому випадку також використовують рідину для осадження є ацетон, етанол, ацетонітрил, тетрагідрофуран або діоксан.

Ще один подібний спосіб описаний в патенті EP-A-0 214 642. Згідно з цим способом вищезгадану припустимо змішану сіль А та інші подібні продукти одержують за допомогою:

(а) утворення сульфату глюкозаміну з глюкозаміну й сірчаної кислоти у воді;

(б) утворення припустимо змішаної солі А шляхом додавання з приблизно стехіометричної кількості галіду лужного металу або галіду лужноземельного металу;

(с) осадження припустимо змішаної солі А шляхом додавання водорозчинного розчинника.

Згаданими розчинниками для осадження є етанол, ацетон і ацетонітрил.

Згідно з патентом US-A-5 902 801 продукт, присутній на ринку, не є справжньою змішаною сіллю А, натомість доволі простою стехіометричною сумішшю гідрохлориду глюкозаміну й суль-

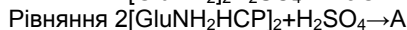
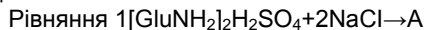
фату натрію (колонка 1, рядки 23-29). Цей документ описує сполуку, яка заявляється як така, що має новизну і є справжньою змішаною сіллю А. Згідно з цим документом справжню змішану сіль А одержують за допомогою (колонка 3, рядки 5-19):

(а) змішування стехіометричної кількості гідрохлориду глюкозаміну та сульфату натрію разом з достатньою кількістю води для одержання концентрації твердої речовини від приблизно 15 до 40% за вагою (цей етап займає від 15 хвилин до 2 годин і його виконують при температурі від приблизно 20°C до приблизно 40°C);

(б) видалення води шляхом заморожування-висушування при тиску нижче 800 міліТор, оптимально від 300 до 500 міліТор, і при температурі від -60°C до 0°C й оптимально від -40°C до -5°C.

Однак, вода не повністю видаляється й змішана сіль А, одержана таким чином, містить від 3% до 5% за вагою води (колонка 2, рядки 20-24).

До вищезгаданих відомих способів, таким чином, належить використання вихідних матеріалів в одному з точних стехіометричних рівнянь, наведених нижче:



Фахівець у даній галузі відразу зрозуміє, що вищезгадані способи попереднього рівня техніки мають значні недоліки.

Зокрема, у способах патентів US-A-4 642 340, US-A-5 847 107 і EP-A-0 214 642 осадження потребує використання органічних розчинників, а це вимагає застосування спеціальних правил техніки безпеки через їх займистість та вибуховість. Крім того, перед утилізацією необхідна спеціальна обробка відходів. До цього, таким чином, належать фактори, які окрім впливу на безпеку промислового виробництва, також включають збільшення вартості виробництва. Зрештою, ще одним недоліком є те, що органічні розчинники також не можуть бути повністю видалені з припустимо змішаної солі А під час операції висушування.

Що стосується процесу заморожування-висушування, потрібного у способі US-A-5 902 801, окрім великої вартості, він не дозволяє видаляти домішки, присутні у вихідному розчині. Змішана сіль А, одержана таким чином, насправді утримує всі вищезгадані домішки. Для подолання цього недоліку гідрохлорид глюкозаміну і сульфат натрію мають бути дуже чистими й, таким чином, дуже дорогими. Зрештою, невелика кількість води також залишається у змішаній солі А в процесі заморожування-висушування.

Тепер несподівано було виявлено, що всі вищезгадані недоліки можна подолати, проводячи реакції в одній воді.

У першому аспекті цей винахід, таким чином, стосується способу одержання сполуки, що складається з протонованого глюкозаміну та іонів Cl^- , Na^+ і SO_4^{2-} у співвідношенні, наведеному в наступній формулі:



спосіб виконують за допомогою:

(а) змішування гідрохлориду глюкозаміну та стехіометричного надлишку сульфату натрію у

воді;

(b) нагрівання суміші, одержаної на попередньому етапі (a);

(c) охолодження суміші;

(d) виділення твердої речовини, присутньої у вищезгаданій охолодженій суміші, шляхом фільтрації.

Оптимально, якщо на етапі (a), від 0,8 до 1 моль сульфату натрію використовується на моль гідрохлориду глюкозаміну. Ще краще, якщо 0,9 моль сульфату натрію використовується на моль гідрохлориду глюкозаміну.

Є перевагою, якщо кількість води, використана на етапі (a), коливається від 180 до 230 мл на моль гідрохлориду глюкозаміну. В оптимальному варіанті кількість води становить приблизно 200 мл на моль гідрохлориду глюкозаміну.

На етапі (b) в оптимальному варіанті суміш нагрівають з перемішуванням до температури від 35°C до 55°C, і ще краще - до температури від 40°C до 45°C.

Нагрівання на етапі (b) в оптимальному варіанті триває у період від 15 хвилин до 5 годин, і ще краще - від 2,5 до 3,5 годин.

На етапі (c) суміш в оптимальному варіанті охолоджують до температури від 0°C до 33°C, і ще краще - до приблизно 30°C.

Охолодження на етапі (c) в оптимальному варіанті триває протягом періоду від 1 до 5 годин, і ще краще - від 2,5 до 3,5 годин.

Тверду речовину, зібрану шляхом фільтрації на етапі (d), висушують у вакуумній плиті або в потоці повітря згідно зі стандартними способами.

Ще однією перевагою даного винаходу є те, що завжди працюючи лише у воді, вихідні рідини, одержані шляхом фільтрації на етапі (d), легко піддаються повторному використанню. Таким чином, вихід способу дуже близький до теоретичного виходу.

Оскільки спосіб цього винаходу ґрунтується на фільтрації насиченого розчину, фахівцеві у даній галузі відразу зрозуміє, що попередньо наведені концентрації, температури та час не є обмежувачами. Наприклад, стехіометричний надлишок сульфату натрію може коливатись у широких межах, залежно від кількості використаної води та температури фільтрації.

Сполука глюкозаміну згідно з цим винаходом має дуже високу чистоту, не містить надлишок сульфатів, є майже безводною й може бути висушеною за допомогою простого видалення решти слідів вологи.

Крім того, як показано на Фіг.1, вона має спеціальну й характерну діаграму розсіювання рентгенівського опромінення.

Вимірювання розсіювання рентгенівського опромінення виконували, використовуючи Selfert HKD3000 порошковий дифрактометр з джерелом Cu-ka ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$). Дифрактометр обладнували вторинним графітним монохроматором (між зразком і детектором), падаючий промінь обмежували вхідною щілиною від 3 до 2 мм, а промінь дифракції обмежували щілиною детектора від 0,3 до 0,2 мм.

Діаграму дифракції зчитували за допомогою "scan $\theta - 2\theta$ " у діапазоні $3 \leq 2\theta \leq 60^\circ$, з розміром роз-

гортки $0,04^\circ$ і часом зчитування 4 сек/розгортку.

Приклад 1 Одержання сполук глюкозаміну згідно з даним винаходом

116,28 г (0,54 моль) гідрохлориду глюкозаміну і 69,47 г (0,49 моль) безводного сульфату натрію додавали до 109 мл води з перемішуванням. Суміш нагрівали до 42°C-45°C і потім тримали при цій температурі протягом 3 годин з перемішуванням. Суміш охолоджували до 30°C протягом 30 хвилин і тримали при цій температурі протягом ще 3 годин з перемішуванням.

Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації й висушували при 50°C під зниженим тиском до одержання незмінної ваги.

114,7 г (74,1% теоретичного виходу) сполуки глюкозаміну згідно з даним винаходом, таким чином, одержували у формі білого кристалічного порошку, який після аналізу показав результати, наведені в Таблиці 1.

Вихідні рідини, які відфільтровували (166 г), склалися з води (100,4 мл), гідрохлориду глюкозаміну (27,74 г; 0,13 моль) і сульфату натрію (37,90 г; 0,27 моль).

Таблиця 1

Елементний аналіз	Теоретично	Результат
	C=25,14%	C=25,10%
	H=4,92%	H=4,85%
	N=4,88%	N=4,70%
Глюкозамін		100,2%
Cl ⁻		99,8%
SO ₄ ²⁻		100,5%
Оптична ротація		$[\alpha]_D^{20} = +52,6$

Вміст глюкозаміну визначали шляхом потенціометричного титрування NaOH (0,1N) і шляхом визначення еквівалентної точки скляним електродом.

Вміст Cl⁻ визначали шляхом потенціометричного титрування нітратом срібла (0,05N) і еквівалентну точку визначали електродом Ag/AgCl.

Вміст SO₄²⁻ визначали шляхом іонної хроматографії, використовуючи DIONEX™ AG-9 аналітичну колонку з кондуктометричною детекцією й зовнішньою стандартизацією.

Оптичну ротацію визначали згідно з Ph. Eur. IV Ed. Par. (2,2,7) 2002, використовуючи 1 дм трубу поляриметра після часу врівноваження 3 години при кімнатній температурі (c=10% у воді).

Приклад 2 Перше рециркулювання вихідної рідини

Воду (8,45 мл), гідрохлорид глюкозаміну (88,54 г; 0,41 моль) і сульфат натрію (31,59 г; 0,22 моль) додавали до вихідної рідини, одержаної в Прикладі 1, і процес виконували, як описано у Прикладі 1.

Після висушування 117,7 г (76,1% теоретичного виходу) сполуки глюкозаміну згідно з даним винаходом одержували у формі білого кристалічного порошку, який після аналізу показав результати, подібні до тих, що наведені в Таблиці 1.

Об'єднаний вихід для двох одержань, підрахований на основі загальної кількості молей глюкозаміну, використаної в двох одержаннях, описаних у Прикладах 1 і 2, становив 85,4%.

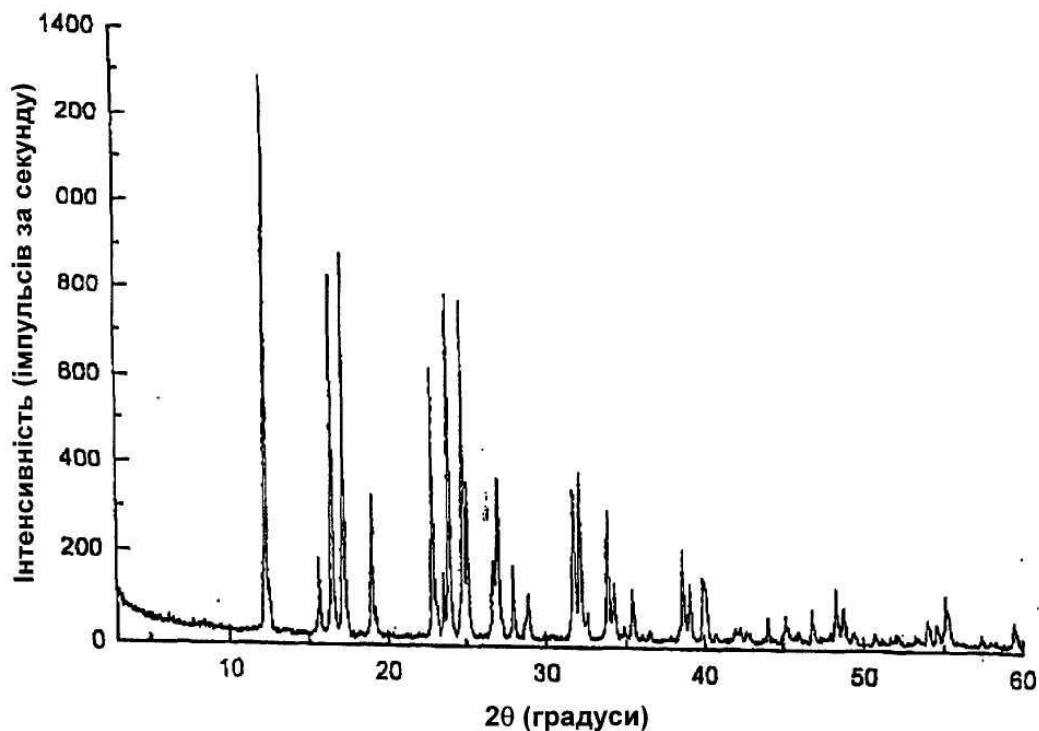
Приклад 3 Друге рециклювання вихідної рідини

Воду (8,45мл), гідрохлорид глюкозаміну (88,54г; 0,41моль) і сульфат натрію (31,59г; 0,22моль) додавали до вихідної рідини, одержаної в Прикладі 2, і процес виконували, як описано у Прикладі 2.

Після висушування 117,2г (75,8% теоретич-

ного виходу) сполуки глюкозаміну згідно з даним винаходом одержували у формі білого кристалічного порошку, який після аналізу показав результати, подібні до тих, що наведені в Таблиці 1.

Об'єднаний вихід для трьох одержань, підрахований на основі загальної кількості молей глюкозаміну, використаної в трьох одержаннях, описаних у Прикладах 1, 2 і 3, становив 89,6%.



ФІГ. 1