



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01075

(22) Data de depozit: 08.11.2010

(41) Data publicării cererii:
28.10.2011 BOPI nr. 10/2011

(71) Solicitant:
• ORZA ANAMARIA IOANA,
BD. 21 DECEMBRIE 1989 NR.51, AP.2,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MITRE VIOREL, BD. MUNCII F.N.,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MITRE IOANA, BD. MUNCII F.N.,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• ORZA ANAMARIA IOANA, BD. 21
DECEMBRIE 1989 NR.51, AP.2,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MITRE VIOREL, BD. MUNCII F.N.,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MITRE IOANA, BD. MUNCII F.N.,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **PROCEDEU DE SINTEZĂ ȘI PURIFICARE A ACIDULUI
ASPARTIC RACEMIC UTILIZAT ÎN SCOPURI BIOMEDICALE
ȘI TEHNICE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de sinteză și purificare a acidului aspartic racemic, utilizat în scopuri biomedicale și tehnice. Procedeu conform invenției constă din reacția anhidridei maleice cu amoniac în raport de 1 : 1, 8...2,5, în prezență clorură de amoniu, la un raport anhidridă maleică: clorură de amoniu de 1 : 1,5...2, și apă la un raport anhidridă maleică: apă de 1 : 1,8, la o temperatură de 120...130°C și o presiune de 2,5...3,5 at, după care masa de reacție se neutralizează până la punctulizoelectric în două etape: în prima

etapă, cu anhidridă maleică până la o valoare pH de 3,5...4, și în a doua etapă, cu o soluție 33...35% HCl, până la o valoare pH de 2,5...3, după care acidul aspartic se separă prin filtrare, se spală cu apă deionizată la 15...20°C, la un raport acid aspartic : apă de 1 : 0,25, și se supune unei serii de recristalizări, din care rezultă produs util cu un randament de 80...85%.

Revendicări: 3



Procedeu de sinteza si purificare a acidului aspartic raceemic utilizat in scopuri biomedicale si tehnice

Prezenta inventie se refera la un nou procedeu de preparare si purificare a acidului aspartic raceemic de sinteza utilizat in scopuri biomedicale si tehnice utilizand anhidrida maleeica si amoniacul in calitate de materii prime.

Acidul aspartic face parte din categoria aminoacizilor neesentiali dar care are un rol important in ciclul acidului citric intrucat participa la biosinteza unor aminoacizi esentiali si alte substante cum ar fi asparagina, lizina, metionina, treonina, izo-leucina, arginina, care joaca un rol determinant in metabolism, atat in regnul animal cat si vegetal, fiind totodata un nutrient eficace pentru plante.

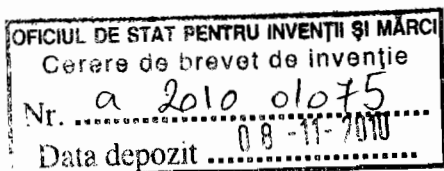
De asemenea acidul aspartic joaca un rol foarte important in activitatea ARN si AND-ului intrucat prin intermediul lui sunt transportate mineralele necesare pentru functionarea acestora. Un alt rol care il indeplineste acidul aspartic este de intarire a sistemului imunitar, deoarece prin prezenta lui in cantitati suficiente este intensificata sinteza de imunoglobuline si anticorpi (proteine ale sistemului imunitar). Acidul aspartic mai are si rolul de a transporta NADH din interiorul celulei la mitocondrie unde participa la formarea ATP-ului, sursa de energie pentru toate activitatile celulare; in modul acesta el devenind un factor determinant in combaterea oboselii, motiv pentru care el este administrat sportivilor sub forma de supliment de aminoacizi.

Prin intermediul acidului aspartic creste concentratia de NADH din creier deoarece stimuleaza productia de neurotransmitatori si alti compusi necesari pentru functionarea mentala normal. Deasemena el elimina toxinele aflate in exces in celule in special amoniacul care este foarte daunator atat la nivelul creierului cat si la nivel hepatic.

Acidul aspartic raceemic (D,L-aspartat) cat si poliaspartatii care se obtin prin policondensare au multiple utilizari tehnice la tratarea apei, inhibitori de coroziune, agenti de hidratare in produsele cosmetic, nutrient pentru plante in agricultura, si aplicatii in zootehnie pentru acidifierea apei.

Daca in procesele biochimice participa doar izomerul L- aspartic in tehnica pot fi utilizati cu aceeasi efect ambii izomeri sau amestecul acestora.

Regnul animal utilizeaza doar acidul L-aspartic deoarece nu prezinta toxicitate pentru organismele vii in timp ce isomerul D-aspartic nefiind asimilat este eliminat. Acesta este motivul pentru care acidul aspartic raceemic continua sa fie utilizat in scopuri biomedicale.



[Handwritten signatures]

Exista mai multe procedee de fabricare a acidului aspartic: prin biosinteza utilizand acidul fumaric si amoniac in prezenta unei aspartaze provenite din microorganisme^{1,2,3,4} care produc enzimele necesare pentru biosinteza. Timpul relativ mare (8h-3zile) necesar producerii enzimelor, mediile de cultura scumpe si mai ales metodele complicate de separare si purificare a enzimelor face ca acest procedeu sa fie putin aplicat.

Mult mai raspandite sunt metodele chimice de sinteza care utilizeaza amoniac si acid maleic, succinic, sau fumaric drept materii prime^{5,6} in mediu apos sau solutie alcoolica la $t=140-150^{\circ}$ si presiune de 5-6 atm, insa randamentele nu au depasit 30-35%.

O alta cale de sinteza se bazeaza pe reactia cu amoniacul si cu derivatii halogenati ai acidului maleic, fumaric, sau succinic⁷ in mediu apos; randamentele nu au depasit insa nici de aceasta data 16-20%.

Stadnikoff⁸ a propus o metoda de sinteza care utilizeaza esteri ai acidului aspartic: dietilspartat, dietilinosuccinic, acid fumaric si amoniac gazos in exces, cand se formeaza un numar mare de produse secundari neidentificati care creeaza mari probleme de purificare.

Sunt cunoscute procedeele de sinteza a acidului aspartic raceemic⁹ prin reactia acidului maleic cu amoniacul in prezenta unei mari cantitati de clorura de amoniu drept catalizator la $t=120-140^{\circ}$ C si $p=3-8$ atm. Conform acestei metode masa de reactie este adusa pana la temperatura de $t= - 5^{\circ}$ C si neutralizata cu acid clorhidric pana la $pH=4.5-3$ cand precipita acidul aspartic raceemic, care este apoi purificat prin spalari successive si urmata de purificarea avansata prin trecere peste coloane cromatografice cu schimbatori de ioni. Desi se obtin randamente de 60-65% acest procedeu de fabricare prezinta dezavantajul ca la sfarsitul procesului rezulta o mare cantitate de deseuri NH_4Cl (4-8 moli pentru un mol de acid aspartic) alaturi de compusi organici neidentificati.

Problemele tehnice pe care le rezolva inventia se refera la imbunatatirea randamentelor de fabricatie de la 60-65% la 80-85% prin optimizarea raportului dintre reactanti si catalizator (NH_4Cl) micșorandu-se totodata cantitatea de produse reziduale rezultati evitandu-se astfel procedeele de mediu pe care produsele secundare din reactie le creeaza.

Procedeu conform inventiei inlatura dezavantajele mentionate din stadiul tehnicii prin aceea ca utilizeaza drept materii prime anhidrida maleica si amoniacul la rapoarte 1:1,8-2,5 si reciclarea masei de reactie rezultata dupa separarea acidului aspartic format; asigurandu-se astfel randamente ridicate fata de anhidrida maleica, reactantul mai valoros.

Procedeu conform inventiei consta in aceea ca aducerea masei de reactie la $pH=2,5-3$ (punctual izoelectric al acidului aspartic) se realizeaza in doua trepte. In prima treapta dupa ce masa de reactie a fost racita la temperatura de $15-20^{\circ}$ C se adauga anhidrida maleica pana

Opusit
Din
Tuc

pH-ul reactie scade la valoarea 3-3,5 dupa care corectia finala a pH-lui se face cu acid clorhidric; solutie 34% pana la atingerea punctului izoelectric al acidului aspartic cand acesta cristalizeaza si se separa sub forma unui precipitat care se separa prin filtrare. Filtratului rezultat i se adauga apoi solutie de 25% amoniac pentru ca raportul anhidrida maleica:NH₃ sa devina 1:1,8-2.3 de preferinta 1:1,9.

Se verifica raportul anhidrida maleica: clorura de amoniu care trebuie sa fie cuprins in limitele 1:1,5-2, de preferinta 1:1,6-1,7. Masa de reactie astfel preparata este incalzita sub agitare la t=125-130⁰ C si p=2,8-3,5 atm timp de 6-8 h.

Precipitatul de acid aspartic urmeaza etapa de purificare. In prima etapa se spala cu apa deionizata la t=15-20⁰C in raport acid aspartic:H₂O:1:0.25. Filtratul rezultat dupa prima spalare este concentrat prin evaporare la vid si recirculat la faza de sinteza; iar precipitatul de acid aspartic ramas dupa prima spalare este prelucrat la gradul dorit de puritate prin recristalizari successive.

O caracteristica a procedeeului conform inventiei este modul de separare a aciului aspartic din masa de reactie, cand pH-ul acesteia este modificat in doua trepte; prima treapta cu anhidrida maleica pana la valoarea de 3-3,5 si teapta a doua cu solutie de HCl 34% pana la valoare finala de pH=2,5-3.

Aplicarea inventiei aduce urmatoarele avantaje:

1. Evita formarea unor mari cantitati de deseuri (NH₄Cl si produse organici neidentificati) si poluarea mediului cu acestia
2. Randamente ridicate in produs util 80-85%
3. Prin prelucrarea apelor reziduale de la purificarea acidului aspartic este posibila recuperarea in proportie de 90-95% a produsilor secundari formati ce pot fi utilizati ca stimulatori de crestere a plantelor

In continuare se dau exemple de realizare a inventiei

Exemplul 1

Intr-un balon cu trei gaturi prevazut cu agitator si termometru se introduce 0,25L solutie rezultata dupa separarea acidului aspartic cu 5,5-6 % anhidrida maleica dintr-o sinteza anterioara peste care se adauga solutie de 25% NH₃ astfel incat sa se realizeze urmatoarele rapoarte molare: anhidrida maleica:NH₃:1:1,85; anhidrida maleica:NH₄Cl:1:0,62; anhidrida maleica:H₂O:1:80. Temperatura in timpul adaugarii NH₃ in solutie sa nu depaseasca 15-20⁰C. Solutia astfel preparata se introduce intr-o autoclava de 1L prevazuta cu agitator termometru si manometru. Se ridica temperatura la 125-130⁰C nivel la care se mentine 6h dupa care masa de reactie este racita la 15-25⁰C. Peste masa de reactie astfel obtinuta se adauga treptat sub

Dr. Ing. Lucian

agitare intense si racire sub gheata la $t=15-20^{\circ}\text{C}$, 0,85 moli anhidrida maleica si apoi solutie de 33-34% HCl pana la $\text{pH}=2,5-3$ (punctual izoelectric al acidului aspartic). Are loc cristalizarea acidului aspartic obtinandu-se un precipitat care este spalat cu apa deionizata in raport acid aspartic: H_2O :1:0,2-0,25. Filtratul rezultat dupa prima spalare a precipitatului se concentreaza prin evaporare in vid pana la concentratia de 20-25% si recirculat la faza de sinteza .

Precipitatul de acid aspartic este purificat dupa procedee cunoscute, recrystalizare din solutii apoase prin adaugarea de carbume active 0,25% fata de acidul aspartic la temperatura $40-80^{\circ}\text{C}$. Acidul aspartic utilizat in scopuri medicale este supus unei recrystalizari suplimentare. Dupa recrystalizare masa de acid aspartic este spalata cu alcool etilic in raport acid aspartic:alcooletilic: 1:0,25 si apoi uscat la temperature de $60\% \text{C}$.

Oruh Almy Luca

08-11-2010

Revendicari

1. Procedeeu de preparare si purificare a acidului aspartic raceemic caracterizat prin aceea ca utilizeaza ca materii prime anhidrida maleica, amoniac si clorura de amoniu in raport de: anhidrida maleica:amoniac:1:1,8-2,5 anhidrida maleica: clorura de amoniu:1:1,5-2 si anhidrida maleica : apa:1:1,80 la temperatura 120-130⁰ C si presiunea de 2,5-3,5 atm.

2. Procedeeu de preparare si purificare a acidului aspartic conform revendicarii 1 caracterizat prin aceea ca neutralizarea masei de reactive pana la punctual izoelectric se realizeaza in doua trepte: in prima treapta cu anhidrida maleica pana la pH= 3,5-4 si cu solutie de 33%-35% HCl iar in cea de-a doua treapta pana la pH=2,5-3.

3. Procedeeul de preparare si purificare a acidului aspartic conform revendicarii 1 si 2 caracterizat prin aceea ca filtratul rezultat dupa separarea produsului este reciclat in proces dup ace in prealabil ii este corectat raportul molar anhidrida maleica: NH₃: 1,8-2,5 si apoi reintrodus in sinteza.

