

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y PATENTU TYMCZASOWEGO

70820

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 6/01

Zgłoszono: 28.10.1968 (P. 129780)

Pierwszeństwo: _____

MKP·CO7 101/04

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 26.06.1974

Twórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Stanisław Wojtaszek, Alicja Delong
Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wydzielania D—penicyloaminy z jej chlorowodorku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wydzielania D—penicyloaminy z jej chlorowodorku.

D—penicyloamina jest lekiem wzmagającym wydalanie z moczem nadmiaru miedzi, która wydziela się z organizmu wskutek jej nieprawidłowego metabolizmu. Stąd też D—penicyloamina stosowana jest w diagnostyce oraz w leczeniu choroby Wilsona, bywa również używana przy leczeniu zatruc metalami ciężkimi, takimi jak ołów, rtęć lub tal.

Według opisanych w literaturze sposobów D—penicyloaminę z jej chlorowodorku otrzymuje się przez zobojętnianie roztworów chlorowodorku D—penicyloaminy pirydyną. Np. według opisu patentowego St. Zjedn. Amer. nr 2.496.416 zobojętnianie chlorowodorku D—penicyloaminy prowadzi się przez dodanie pirydyny do etanolowego roztworu tego chlorowodorku i ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 0°C przy ciągłym mieszaniu. W tych warunkach wydziela się produkt. Jednak charakterystyczny, nieprzyjemny zapach wnoszony przez pirydynę oraz stosunkowo niska wydajność wynosząca zaledwie 65% wydajności teoretycznej przemawiają przeciwko wydzielaniu wolnej D—penicyloaminy tą metodą.

Według danych literaturowych produkt nadający się do celów leczniczych powinien zawierać co najmniej 95% substancji czynnej. Nieoczekiwanie stwierdzono, że proces ten można prowadzić prościej i ekonomiczniej przez zobojętnienie chlorowodorku D—penicyloaminy za pomocą tlenu, wodorotlenku lub węgla litowego w roztworze niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak etanol lub metanol. Uzyskuje się w ten sposób produkt o wysokiej czystości, zawierający więcej niż 99% substancji aktywnej, z wydajnością 70–73%.

Sposobem według wynalazku tlenek, wodorotlenek lub węgiel litowy zadaje się chlorowodorkiem D—penicyloaminy w ilości zbliżonej do stechiometrycznej w roztworze niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak metanol i etanol. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej lub w celu jej przyspieszenia mieszaninę można ogrzewać w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Wytrącony osad D—penicyloaminy odsącza się i przemycza alkoholem.

P r z y k ł a d I. Do 3,7 g węgla litowego umieszczonego w kolbie z mieszadłem i termometrem dodano roztwór 18,6 g chlorowodorku D—penicyloaminy w 110 ml bezwodnego alkoholu metylowego. Mieszaninę mieszało się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Wytrącony osad odsączono, przemyto 50 ml alkoholu metylowego, a następnie zawieszono w 50 ml alkoholu metylowego i mieszało się w ciągu 15 minut. Osad odsączono,

przemyto 20 ml alkoholu metylowego i wysuszono. Otrzymano 10,4 g (70% wydajności teoretycznej) D-penicyloaminy o temperaturze topnienia 200–201°C (z rozkładem) i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} - 62$ (1n NaOH, c = 2,5). Produkt zawierał 99,4% substancji aktywnej.

Przykład II. Do 4,2 g jednowodnego wodorotlenku litowego umieszczonego w kolbie z mieszadłem i termometrem dodano roztwór 18,6 g chlorowodoru D-penicyloaminy w 50 ml bezwodnego alkoholu etylowego. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 45 minut, a następnie wytrącony osad odsączono i przemyto 50 ml bezwodnego alkoholu etylowego i wysuszono. Otrzymano 11,0 g (73% wydajności teoretycznej) D-penicyloaminy o temperaturze topnienia 194–195°C (z rozkładem) i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} - 62$ (1n NaOH, c = 2,5). Produkt zawierał 99% substancji aktywnej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wydzielania D-penicyloaminy z jej chlorowodoru, znamienny tym, że tlenek, wodorotlenek lub węglan litowy zadaje się chlorowodorkiem D-penicyloaminy w ilości zbliżonej do stechiometrycznej w roztworze niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak metanol lub etanol, a następnie wytrącony osad produktu oddziela się i przemywa alkoholem.