

Warszawa, 5 lipca 1933 r.

A61k 27/00

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 18146.

Kl. 30 h, 4.

Wytwórnia Chemiczno - Farmaceutyczna „Geo”
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
(Warszawa, Polska).

Sposób otrzymywania środka znieczulającego.

Zgłoszono 19 maja 1932 r.

Udzielono 20 marca 1933 r.

Wynalazek niniejszy opiera się na spostrzeżeniu, poczynionem w wyniku analizy termicznej układu dwu substancji organicznych, krystalicznych, a mianowicie antypiryny i acetonochloroformu.

Spostrzeżono, że wymienione ciała krystaliczne, stopione w określonym stosunku molarnym, dają połączenie eutektyczne w postaci trwałej cieczy oleistej, która zastosowana jako zewnętrzny środek leczniczy wykazuje wybitne własności znieczulające i uśmierzające bóle mięśniowe, reumatyzm i artretyzm. Przytem siła anal-

getyczna otrzymanego ciała eutektycznego przewyższa łącznie odpowiednie własności obu składników.

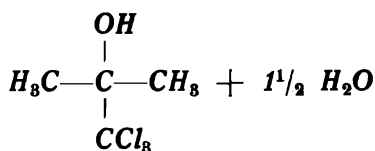
Jak twierdzi Fränkel w dziele swem „Die Arzneimittel - Synthese” acetonochloroform obok działania dezynfekcyjnego posiada własności znieczulające, jak wszystkie substancje o podobnej budowie, jednakże nie wyróżnia się między nimi własnościami szczególniejszemi.

Otóż w myśl niniejszego wynalazku mieszając acetonochloroform z antypyriną starano się otrzymać zgodnie z zasadą Bür-

gięgo z ~~dwu~~ powyższych ciał, preparat o więcej spotęgowanych własnościach leczniczych, niż poszczególne składniki użyte oddzielnie.

Znanych jest w literaturze kilka odmian acetonochloroformu, zależnie od ilości cząsteczek wody, z którą związek ten występuje, a więc oprócz odmiany bezwodnej, znana jest odmiana zawierająca $\frac{1}{2}$ cząsteczki wody i $1\frac{1}{2}$ cząsteczki wody. Nie są to jednak, jak twierdzą odpowiedni autorzy, połączenia molarne z wodą, lecz roztwory stałe o określonej charakterystycznej zawartości wody (Beilstein, tom I, str. 382, 1918 r.).

Zależnie od ilości wody, preparaty powyższe wykazują różne punkty topnienia. Acetonochloroform użyty do wytworzenia środka według wynalazku (patrz poniżej tabelkę), jest odmianą zawierającą $1\frac{1}{2}$ cząsteczki wody. Posiada wzór następujący:



Okazało się, że antipyrina z acetonochloroformem daje bardzo ciekawy układ. Już na zimno substancje te wywierają na siebie pewne działanie, spowodowane prawdopodobnie roztwarzaniem się, gdyż w miejscu zetknięcia się obu substancyj powstaje zwilgotnienie. Jak wykazały przeprowadzone doświadczenia, poczynając od 40% molarnych acetonochloroformu dążenie przejścia w stan gęstej cieczy już na zimno jest wyraźne, natomiast wzwyż od 66,66% mol. acetonochloroformu tworzy się jakgdyby gel koloidalny.

Uchwycenie właściwego punktu topnienia badanych prób okazało się rzeczą bardzo trudną, gdyż wyraźnego punktu topnienia badanych prób w tych przypadkach nie ma. Podane poniżej temperatury są właści-

wie punktami zanikania kryształów, a nie punktami topnienia. Bardziej ściśle są oznaczenia punktów krzepnięcia.

Rezultat badań punktu krzepnięcia jest następujący. Stosownie do poniżej umieszczonej tabelki, pierwsze 6 prób łącznie z czystą antipyriną są jednolite, krystaliczne, o wyraźnym punkcie krzepnięcia stopniowo coraz niższym, zależnie od wartości większych ilości acetonochloroformu. Należy przypuszczać, że ma się do czynienia ze zwykłym roztworem, którego punkt krzepnięcia spada w miarę coraz większego dodatku ciała drugiego, w danym przypadku acetonochloroformu do antipyriny. Przy próbie 7-mej (60% mol. antipyriny i 40% mol. acetonochloroformu) punkt krzepnięcia nagle się gwałtownie obniża w porównaniu z substancją poprzednią, gdyż ma się tu do czynienia z próbą, która w temperaturze zwykłej jest do połowy ciekłą, a w górnej części tylko krystaliczną. Próba ta, jak i dwie następne, z których zawierająca 50% mol. acetonochloroformu posiada jeszcze drobne ilości fazy krystalicznej w temperaturze pokojowej, a zawierająca 60% mol. acetonochloroformu jest całkowicie gęstą oleistą cieczą, stopione i chłodzone odpowiednio, krystalizują bardzo trudno. Przechodzą one stopniowo w coraz gęstsza ciecz oleistą, w której dopiero po zaszczepleniu kilkoma kryształkami antipyriny i acetonochloroformu powstają mleczno-białe smugi, poczem ciecz krzepnie powoli.

Poczynając od 66,66% mol. acetonochloroformu, ma się do czynienia z gelem coraz gęstszym, a od 90% mol. tego związku i w górę otrzymuje się znowu masę krystaliczną.

Rezultat badań wyjaśnia najlepiej poniższa tabelka i dołączony odpowiedni wykres, oparty na podstawie oznaczonych punktów krzepnięcia. W przypadku gelu punkt krzepnięcia jest trudny do uchwycenia.

Nr porządkowy	% molarny antipiryny	% molarny acetonochlorf.	Temp. zanikania krysz.	Temp. krzepn.	Charakter próby w temperaturze pokojowej
1.	100	0	113,0°	110,0°	Subst. całkow. kryst.
2.	90	10	97,5°	97,0°	„ „ „
3.	80	20	87,6°	85,5°	„ „ „
4.	75	25	81,6°	74,9°	„ „ „
5.	70	30	68,0°	65,7°	„ „ „
6.	66,66	33,33	65,9°	60,2°	„ „ „
7.	60	40	około 40,0° całk. stop.	– 6,0°	górną cz. kryst. dolną „ ciekłą
8.	50	50	około 30,0° całk. stop.	– 7,5°	1/6 cz. subst. kryst. 5/6 „ „ ciekłą
9.	40	60	– 6,0°	– 10,0°	Subst. całk. ciekłą
10.	33,33	66,66	około 25,0°	18,0°	Gel miękki
11.	30	70	około 30,0°	25,0°	Gel miękki
12.	25	75	około 45,0°	40,3°	Gel dosyć gęsty
13.	20	80	60,0°	57,3°	Gel gęsty
14.	10	90	73,0°	68,4°	Subst. krystaliczna
15.	0	100	76,0°	75,8°	„ całk. krystal.

Z załączonego wykresu widać, że ma się do czynienia z roztworem stałym dwu substancji organicznych, dającym eutektyk w stosunku 40 części wagowych antipiryny i 60 cz. wagowych acetonochloroformu. Powstała mieszanina eutektyczna składa się z 2 cząsteczek antipiryny i 3 cząsteczek acetonochloroformu.

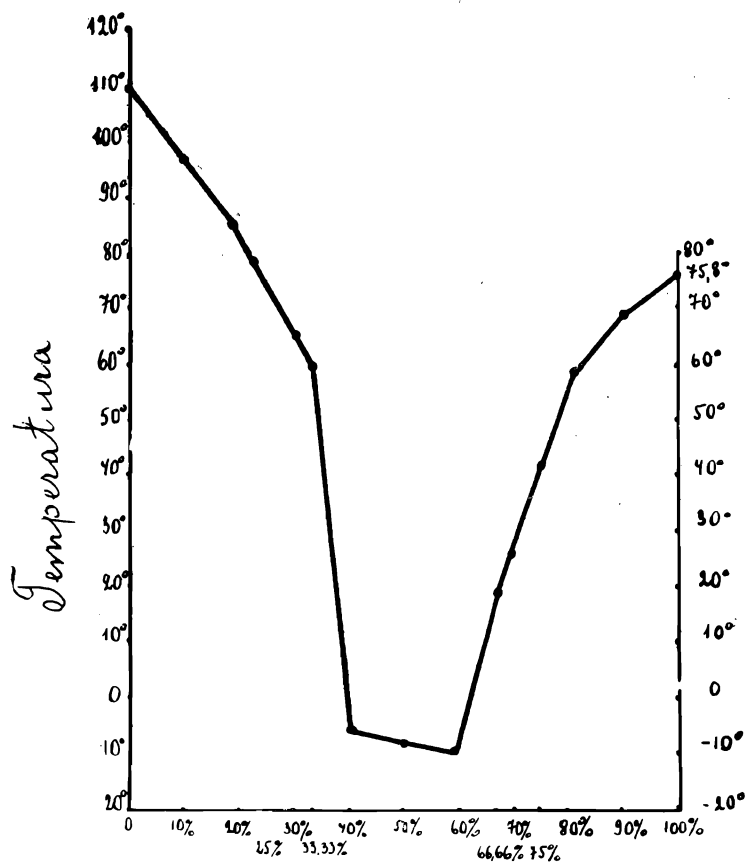
Otrzymany produkt rozpuszcza się słabo w gorącej wodzie, a bardzo łatwo w rozcieńczonym alkoholu. Nawet po bardzo długim czasie żadnych zmian fizycznych ani chemicznych nie wykazuje. Do otrzymanego w powyższy sposób produktu można dodawać środki obojętne zagęszczające, np. lanolina, wazelina, tłuszcze i podobne środki.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania środka znieczulającego, znamieny tem, że miesza się 40 części wagowych antipiryny krystalicznej i 60 części wagowych acetonochloroformu krystalicznego, ewentualnie z dodatkiem obojętnych środków zagęszczających.

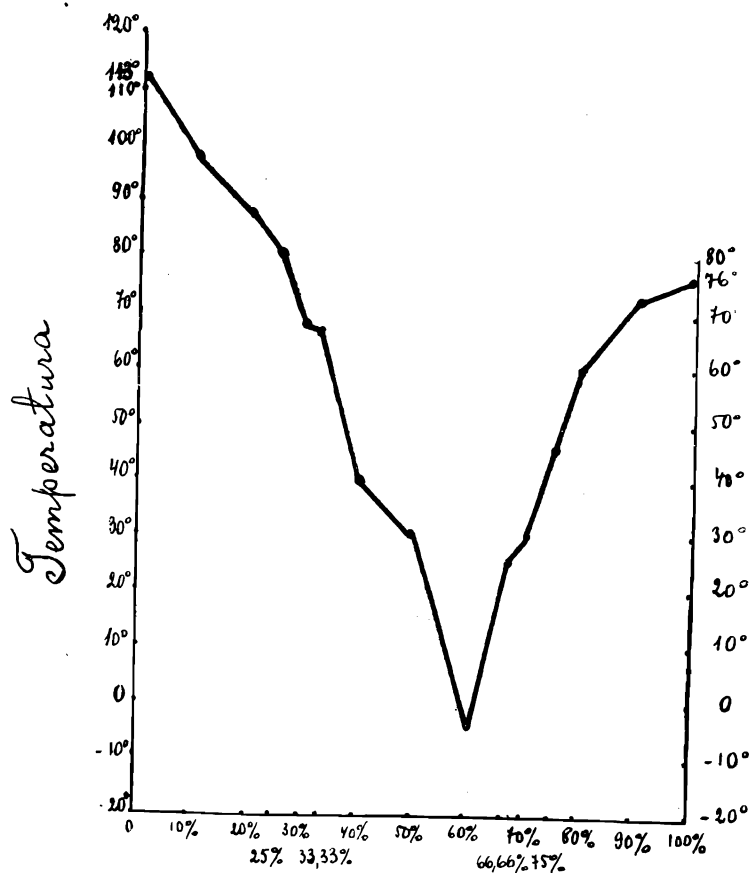
Wytwórnia
Chemiczno-Farmaceutyczna
„Geo”
Spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością.

Krzywa krzepnięcia układu
antipyrina - acetonochloroform



Stężenie acetonochloroformu
w % molarnych

Krzywa zanikania kryształów
w układzie antipyryna-acetonochloroform



Stężenie acetonochloroformu
w % molarnych