



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 40159

Kl. 12 q, 31/01

Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne P.P.*)

Starogard, Polska

Sposób krystalizacji kwasu acetylosalicylowego

Patent trwa od dnia 5 lipca 1956 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób krystalizacji kwasu acetylosalicylowego.

Otrzymywanie kwasu acetylosalicylowego w stanie farmakopealnej czystości sprawia producentom bardzo poważne trudności.

Związek ten otrzymany wprost ze środowiska reakcji nie zawsze odpowiada stawianym mu wymaganiom zarówno pod względem chemicznej czystości jak i formy krystalicznej, z którą wiąże się trwałość w czasie przechowywania.

Produkt o źle wykształconym kryształach, posiadający zbyt niską temperaturę topnienia lub zawartość kwasu salicylowego powyżej 0,1% nie może być użyty jako lek i wymaga dodatkowej krystalizacji.

Według danych z literatury kwas acetylosalicylowy można krystalizować z większości dostępnych rozpuszczalników. Jednak bliższe badanie doprowadza do wniosku, że większość

z nich nie nadaje się do tego celu. W wyniku krystalizacji uzyskuje się bowiem poprawę wyglądu zewnętrznego bez znacznego zwiększenia chemicznej czystości. Temperatura topnienia zanieczyszczonego produktu przed i po krystalizacji pozostaje bez zmian lub wzrasta zaledwie o 1–2°C przy wymaganym wzroście o 8°C. Zdarza się również, że produkt po krystalizacji posiada więcej zanieczyszczeń i niższą temperaturę topnienia aniżeli przed krystalizacją. Wiąże się to z łatwo zachodzącym rozkładem kwasu acetylosalicylowego w czasie ogrzewania.

Spośród znanych sposobów oczyszczania kwasu acetylosalicylowego najczęściej stosuje się krystalizację z pojedynczych rozpuszczalników jak kwasu octowego, bezwodnika octowego, alkoholu metylowego i etylowego, benzenu, nafty, czterochloru węgla, chloroformu i dwuoksanu. Patent japoński nr 93486 (1931) podaje sposób krystalizacji kwasu acetylosalicylowego z benzenu z dodatkiem 20–60% bezwodnika octowego. Metoda ta przy wysokich kosztach

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest mgr Zdzisław Brzozowski.

rozpuszczalnika daje niską wydajność i mały efekt oczyszczania.

Krystalizacja kwasu acetylosalicylowego z wymienionych rozpuszczalników nie pozwala na otrzymanie produktu o wysokiej czystości chemicznej.

Kwas acetylosalicylowy w czasie ogrzewania ulega bowiem rozkładowi lub izomeryzacji do kwasu salicylowego, salicylosalicylowego, acetylosalicylosalicylowego i bezwodnika salicylooctowego.

Stwierdzono, że rozkład ten, zwłaszcza w kierunku wytwarzania kwasu salicylowego, zostaje silnie zahamowany, jeżeli kwas acetylosalicylowy ogrzewa się w środowisku lodowatego kwasu octowego i węglowodoru lub jego chlorowcopochodnej.

Sposób według wynalazku polega na tym, że krystalizację prowadzi się z mieszaniny zawierającej 10–20% lodowatego kwasu octowego i 80–90% węglowodoru lub jego chlorowcopochodnej, posiadającej niższą stałą dielektryczną od stałej dielektrycznej kwasu octowego (w danej temperaturze), przy czym stosuje się wrzący w temperaturze 60–82°C węglowódor lub jego chlorowcopochodną.

Obecność 10% lodowatego kwasu octowego w mieszaninie z obojętnym rozpuszczalnikiem zmniejsza prawie dziesięciokrotnie rozkład kwasu acetylosalicylowego w czasie ogrzewania. Dalszy wzrost zawartości kwasu octowego nie wywiera większego wpływu na rozkład kwasu acetylosalicylowego.

Kwas acetylosalicylowy ogrzewa się aż do rozpuszczenia w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i węglowodoru lub jego chlorowcopochodnej, a następnie oziębia, przy czym forma krystaliczna produktu zależna jest od sposobu chłodzenia w temperaturze 82–60°C.

W celu otrzymania kryształu jednorodnego i dobrze wykształconego, należy prowadzić oziębianie w tym przedziale temperatur z szybkością 8–18°C na godzinę.

Temperatura topnienia kwasu acetylosalicylowego wykrysztalizowanego sposobem według wynalazku wzrasta o 8–10°C, podczas gdy w znanych dotychczas sposobach wzrost jego temperatury topnienia wynosi tylko 1–2°C.

Dotychczasowe metody w celu otrzymania produktu farmakopealnego wymagają kilkakrotnego powtórzenia krystalizacji kwasu acetylosalicylowego, a stosując sposób według wynalazku wystarczy krystalizacja jednorazowa.

Uzyskuje się przy tym niespotykaną w innych metodach wydajność sięgającą ponad 90% teoretycznej.

Przykład I. Mieszaninę 200 kg technicznego kwasu acetylosalicylowego, 527 l benzenu i 58 l 98–100% kwasu octowego ogrzewa się do rozpuszczenia (82°C), a następnie chłodzi według niżej podanej tabeli:

Czas chłodzenia w godz.	Spadek temperatury prowadzący do otrzymania produktu	
	grubo krystalicznego	drobno krystalicznego
0	82°C	82°C
0,5	78°C	75°C
1,0	73°C	67°C
1,5	66°C	62°C
2,0	60°C	60°C

Chłodzenie od 60–18°C prowadzi się następnie z szybkością 4–8°C/h. Schłodzoną do 18°C mieszaninę sączy się na nuczcy próżniowej, przemyma 60 l mieszaniny benzenu i kwasu octowego (w stosunku 9:1), a następnie wodą (aż do zaniku reakcji na kwas salicylowy).

Przemity i dokładnie odsączony osad suszy się w suszarkach owiewowych w temperaturze 40–44°C w ciągu 12–24 godzin.

Ługi pokrystaliczne i przesącz zawierający benzen i kwas octowy podgęszcza się do 1/3 pierwotnej objętości, a następnie oddestylowuje benzen i kwas octowy (które po oznaczeniu zawartości kwasu octowego zawraca się do dalszych krystalizacji).

Pozostałość po destylacji chłodzi się do 15°C w celu wykrysztalizowania II-giego rzutu kwasu acetylosalicylowego. Kwas ten po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu poddaje się ponownie krystalizacji tak jak produkt techniczny.

Z ługów pokrystalicznych po II-gim rzucie kwasu acetylosalicylowego oddestylowuje się mieszaninę benzenu i kwasu octowego, którą po oznaczeniu zawartości kwasu octowego zawraca się do dalszych krystalizacji.

Sumaryczna wydajność kwasu acetylosalicylowego odpowiadającego wymaganiom: FP. III, F. Br. 53, F.R. VIII, F. Szwajc. V i D.A.B. VI wynosi 88–90% teoretycznej.

Przykład II. Mieszaninę 200 kg technicznego kwasu acetylosalicylowego, 400 kg tróchloroetylenu i 100 kg 98–100% kwasu octowego

ogrzewa się do rozpuszczenia (82°C), po czym rozpoczyna się chłodzenie.

Sposób chłodzenia oraz dalsze postępowanie analogiczne jak w przykładzie I.

Sumaryczna wydajność kwasu acetylosalicylowego odpowiadającego wymaganiom F.P. III, F.Br. 53, F.R. VIII, F. Szwajc. V i D.A.B. VI wynosi 85—88% teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób krystalizacji kwasu acetylosalicylowego, znamienny tym, że stosuje się rozpu-

szczalnik zawierający 10—20% lodowatego kwasu octowego oraz 80—90% węglowodoru lub jego chlorowcopochodnej i posiadający niższą stałą dielektryczną, od stałej dielektrycznej kwasu octowego (w danej temperaturze).

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się węglowódor lub jego chlorowcopochodną o temperaturze wrzenia od 60 — 82°C .

Starogardzkie Zakłady
Farmaceutyczne

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych.