

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 715

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.06.73 (P. 163 209)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP C07c 129/16

Int. Cl². C07C 129/16

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego

Polonia Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Łuszczewski, Jerzy Pacholczyk, Cyryla Twarda,
Halina Żuchowska

Uprawniony z patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania wodnych roztworów dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania wodnych roztworów dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu, który ma szerokie zastosowanie jako środek antyseptyczny o działaniu na liczne typy bakterii i grzybów, oraz jako środek do dezynfekcji ogólnej.

Znany dotychczas sposób wytwarzania wodnych roztworów dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu, opisany w patencie W. Brytanii nr 815925 i w patencie Szwajcarii nr 361793, polega na tym, że ma wolną zasadę 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu działa się wodnym roztworem kwasu glukonowego, lub jego laktonem.

Wodne roztwory dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu są nietrwałe i łatwo ulegają rozkładowi z wytworzeniem p-chloroaniliny, której obecność jako substancji toksycznej, jest niepożądana w leku i zawartość jej jest limitowana przez farmakopee. Szybkość rozkładu dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu zależy od warunków, w jakich znajdują się jego roztwory, a w szczególności od temperatury, odczynu środowiska, stężenia roztworu i rodzaju jonów znajdujących się w roztworze, co było przedmiotem wielu prac badawczych, a między innymi Fr. Jamineta i współpracowników (Pharmaceutica Acta Helveticae 1970 str. 60), J. Dolby'ego i współpracowników (Pharmaceutica Acta Helveticae 1972 str. 615), R. R. Goodall'a i współpracowników (The Pharmaceutical Journal z 13 stycznia 1968 str. 33).

Autorzy wykonywanych prac w tym zakresie określali stopień rozkładu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu, mierząc przyrosty zawartości p-chloroaniliny w roztworze. Rozkład ten znaczniejszy jest w środowisku kwaśnym i alkalicznym, a najmniejszy w zakresie pH 6.

p-Chloroanilina tworzy się już podczas prostej operacji rozpuszczania zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu w kwasie glukonowym, w szczególności, gdy operację przyrządzania roztworów wykonuje się w skali przemysłowej i roztwory mogą mieć chwilowo odczyn odbiegający od obojętnego i podwyższoną temperaturę.

Aby więc produkt odpowiadał wymaganiom farmakopei jako lek, musi być poddany następnie zabiegom oczyszczania w celu obniżenia zawartości p-chloroaniliny do poziomu wymaganego przez farmakopee.

Fakt ten był uwzględniony przez autorów patentu szwajcarskiego nr 361795, co znalazło wyraz

w przykładach tego patentu. Mianowicie, po rozpuszczeniu zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu w roztworze kwasu glukonowego, lub jego laktonie zaleca się odparowanie wody z roztworu uzyskanej soli pod zmniejszonym ciśnieniem, ekstrahowanie pozostałości eterem w celu usunięcia p-chloroaniliny i dopiero z tak oczyszczonej substancji sporządzanie wodnego roztworu, stanowiącego produkt handlowy.

Do sporządzenia roztworów dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu wg przytoczonego wyżej patentu konieczne jest zastosowanie czystego kwasu glukonowego, lub jego laktonu, pozbawionego całkowicie kwasu siarkowego, ponieważ ten ostatni z bis-dwuguanidem tworzy siarczan nierozpuszczalny w wodzie i w związku z tym w obecności śladowych ilości jonów siarczanowych może się wytrącać siarczan nawet po upływie wielu tygodni, powodując zmętnienie roztworu.

Jak wiadomo, kwas glukonowy, znajdujący się w handlu zawiera na ogół ślady jonów siarczanowych, co wynika ze sposobu otrzymywania kwasu glukonowego z glukonianu wapnia.

Wymienione w zastrzeżeniach patentu szwajcarskiego sposoby otrzymywania dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu na drodze podwójnej wymiany odpowiednich soli, jak na przykład glukonianu metalu ziemi alkalicznej z solą bis-dwuguanidu, której reszta kwasowa z kationem glukonianu tworzy sól nierozpuszczalną w wodzie, posiadają także wady, ponieważ sole stanowiące substraty są słabo rozpuszczalne w wodzie i aby zasła podwójna wymiana, mieszaninę trzeba poddawać długotrwałemu ogrzewaniu, co sprzyja rozkładowi produktu z wytworzeniem się znacznych ilości p-chloroaniliny. Postępowanie związane z oczyszczaniem roztworu w celu doprowadzenia do zgodności z wymaganiami farmakopei jest w tym wypadku jeszcze bardziej kłopotliwe, niż w wypadku zastosowania kwasu glukonowego, ponieważ zachodzi konieczność usunięcia oprócz p-chloroaniliny jeszcze niepożądanych jonów, których obecność, nawet w śladowych ilościach, powoduje mętnienie roztworu.

Celem wynalazku było niedopuszczenie do tworzenia się większych ilości p-chloroaniliny, stanowiącej produkt rozkładu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu, podczas sporządzania wodnego roztworu jego soli z kwasem glukonowym i opracowanie łatwego sposobu usuwania z roztworu innych zanieczyszczeń, tworzących się w miejsce p-chloroaniliny.

Istotą wynalazku jest zastosowanie do rozpuszczania zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu wodnego roztworu soli amonowej kwasu glukonowego, przy zastosowaniu której uzyskuje się nieoczekiwany zupełnie efekt, a mianowicie, podczas rozpuszczania zasady bis-dwuguanidu w roztworze glukonianu amonu, to jest w obecności jonów NH_4^+ rozkład 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu zachodzi inaczej niż zwykle i zamiast szkodliwego zanieczyszczenia p-chloroaniliny, powstaje p-chlorofenylocmocznik.

W wynalazku wykorzystaliśmy spostrzeżenie, że w obecności glukonianu amonu (amoniak) następuje zmiana kierunku reakcji rozkładu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu i w głównej mierze tworzy się p-chlorofenylocmocznik, natomiast p-chloroanilina powstaje w znikomych ilościach.

p-Chlorofenylocmocznik jest stosunkowo trudno rozpuszczalny w wodzie (ok. 0,024 g/100 ml), w 25% wodnym roztworze glukonianu amonu (0,025 g/100 ml) i w 8% kwasie glukonowym (0,059 g/100 ml) i dość łatwo adsorbuje się na węglu aktywnym, w związku z czym daje się usunąć z wodnego roztworu dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu przez odsączenie z węglem aktywnym, w przeciwieństwie do p-chloroaniliny, która z kwasem glukonowym tworzy sól rozpuszczalną w wodzie.

p-Chlorofenylocmocznik jest dużo mniej toksyczny od p-chloroaniliny i dlatego też jego śladowa obecność w produkcie nie stanowi tak poważnego problemu, jak zanieczyszczenie p-chloroaniliną.

Stosując sposób wg wynalazku, etap oczyszczania produktu upraszcza się znakomicie i sprowadza się do prostego przesączenia roztworu z węglem aktywnym, co już wystarcza, aby zawartość p-chloroaniliny utrzymywała się poniżej poziomu wymaganego przez farmakopee.

Roztwór glukonianu amonu, stosowany wg wynalazku, o pożądanej czystości, nie zawierający szkodliwych jonów SO_4^{-2} , jest dostępniejszy, niż kwas glukonowy i można go przygotować, jak wiadomo, z gorącego wodnego roztworu glukonianu wapnia przez zadanie tego roztworu węglanem amonu. Wapń usuwa się z roztworu w postaci kredy w sposób ilościowy dzięki bardzo małemu iloczynowi rozpuszczalności węglanu wapnia. Nadmiar odczynnika strącającego nie jest szkodliwy, ponieważ daje się usunąć przez zagotowanie roztworu.

Sposób według wynalazku polega na wprowadzaniu porcjami zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenyldwuguanido)-heksanu do gorącego wodnego roztworu glukonianu amonu o stężeniu 8–12% tak, aby podczas powolnego dozowania zasady zachować lekko alkaliczny odczyn, wywołany obecnością wydzielającego się amoniaku, nie przekraczający znacznie wartości $\text{pH} = 8$. Wydzielający się amoniak należy usuwać, przepuszczając przez naczynie parę wodną, najlepiej pod zmniejszonym ciśnieniem, tak długo, aż w destylacie nie stwierdzi się jego obecności, a wartość pH roztworu osiągnie około 7. Otrzymany roztwór po odpędzeniu amoniaku, zawierający

produkty rozkładu bis-dwuguanidu, z których przeważającą ilość stanowi p-chlorofenylomocznik, zadaje się węglem aktywnym, oziębia do temperatury 20°C i sączy przez filtr.

Wraz z węglem aktywnym na filtrze pozostaje p-chlorofenylomocznik, natomiast w przesączonym roztworze określa się zawartość p-chloroaniliny według testu podanego przez Farmakopeę Brytyjską 1968. Postępując w ten sposób, uzyskuje się produkt zawierający mniej, niż 0,01% p-chloroaniliny, licząc na 20% wodny roztwór dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu.

Przytoczony niżej przykład wyjaśnia bliżej istotę wynalazku.

P r z y k ł a d. 10,4 g glukonianu wapnia rozpuszcza się w 77 ml wody w temperaturze ok. 80°C, po czym roztwór studzi się do temperatury 45°C i w tej temperaturze przy mieszaniu dodaje się uprzednio przygotowany roztwór 3,6 g obojętnego węglanu amonu w 13 ml wody. Do powstałej zawiesiny dodaje się węgla aktywnego, chłodzi do temperatury pokojowej i powstały roztwór glukonianu amonu przesącza, usuwając osad wydzielonego węglanu wapnia. Przesącz w postaci klarownego roztworu glukonianu amonu ogrzewa się do wrzenia w celu rozłożenia nadmiaru węglanu amonu. Do otrzymanego ok. 10% roztworu glukonianu amonu o odczynie obojętnym dodaje się porcjami 11,8 g zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu. Wydzielający się stopniowo amoniak oddestylowuje się z parą wodną pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 75–80°C tak długo, dopóki w destylacie stwierdza się jego obecność. Destylację przerywa się, gdy roztwór osiągnie pH ok. 7, a następnie dodaje się węgla aktywnego i chłodzi do temperatury 20°C. Powstały z rozkładu 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu p-chlorofenylomocznik odsącza się na lejku wraz z węglem aktywnym. Otrzymuje się ok. 95 ml 20% roztworu dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu o czystości odpowiadającej wymaganiom Farmakopei Brytyjskiej 1968.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania wodnych roztworów dwuglukonianu 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu na drodze reakcji zasady 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu z wodnym roztworem soli kwasu glukonowego, z n a m i e n n y t y m, że zasadę 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu wprowadza się porcjami do gorącego wodnego roztworu soli amonowej kwasu glukonowego o stężeniu 8–12%, zachowując w sumie stechiometryczne proporcje użytych substratów, a wydzielający się stopniowo amoniak, powodujący lekko alkaliczny odczyn roztworu o wartości pH nie wyższej niż 8,5, usuwa się ze środowiska reakcji przez oddestylowanie z parą wodną, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 75–80°, aż do całkowitego oddestylowania amoniaku ze środowiska reakcji i uzyskania roztworu o wartości pH = 7, a następnie z oziębionego roztworu odsącza się z węglem aktywnym p-chlorofenylomocznik, stanowiący produkt częściowego rozkładu 1,6-dwu(4'-chlorofenylodwuguanido)-heksanu.