

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

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

82015

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 24

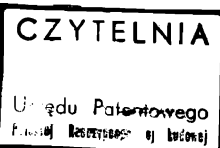
Zgłoszono: 03.08.1972 (P. 157085)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 7/38

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.1974

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1975



Twórcy wynalazku: Piotr Gorecki, Teresa Kubala, Feliks Kaczmarek,
Tadeusz Wrociński, Jan Maciejewski
Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Zielarskiego,
Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania mieszaniny O-etylorutozydów

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania biologicznie czynnej i rozpuszczalnej w wodzie mieszaniny O-etylorutozydów. Zespół zachowuje właściwości farmakologiczne rutyny, podwyższone przez łatwość rozpuszczania się w wodzie i może być stosowany w leczeniu w postaci kapsułek, kropli, i iniekcji, również jako składnik różnych kompozycji. Leki te znajdują zastosowanie w leczeniu żylaków, owrzodzeń żylakowych, zapalenia żył, guzów krawnicowych, obrzęków różnego pochodzenia oraz zaburzeń funkcjonalnych mózgow i stanów poudarowych.

Znany jest z polskiego opisu patentowego nr 63 819 sposób otrzymywania mieszaniny etylourozydów działaniem na rutozyd estrem etylowym kwasu p-toluenosulfonowego w wodnym środowisku alkalicznym. Sposób ten wykazuje jednak szereg niedogodności jak konieczność przygotowania odczynnika na świeżo oraz silna toksyczność chlorku i estru etylowego kwasu p-toluenosulfonowego.

Powyższe niedogodności usuwa sposób według wynalazku, pozwalający na uzyskanie wyższej wydajności (90%) i na dogodniejszy sposób usuwania produktów ubocznych – siarczanu i etylosiarczanu sodu przy równoczesnym polepszeniu warunków bezpieczeństwa pracy.

Sposób według wynalazku polega na alkilowaniu w wodnym środowisku alkalicznym 1 mola rutozydu 4 molami siarczanu dwuetylu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 40–90°C, korzystnie w 40–50°C w ciągu 2 h w atmosferze gazu obojętnego, zwłaszcza azotu. Alkaliczną mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się 5% kwasem siarkowym do wartości pH 7a z uzyskanego roztworu po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji syropu i po dodaniu metanolu i wymrożeniu usuwa się siarczan i etylosiarczan sodu. Z uwolnionego całkowicie od siarczanów przesącza metanolowego otrzymuje się mieszaninę O-etylorutozydów w znany sposób przez odparowanie metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana mieszanina O-etylorutozydów zawiera głównie 7,3',4'-O-etylorutozyd i ponadto jedno-dwu- i cztero-O-etylorutozydy, przy czym skład mieszaniny O-etylorutozydów nie wpływa na działanie lecznicze preparatu i nie zmienia jego rozpuszczalności w wodzie. Wydajność reakcji wynosi 90% wydajności teoretycznej.

Poniższy przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d. Do 610 g rutozydu (1 mol) zawieszonego w 2,5 l wody, mieszając mechanicznie w atmosf-

rze azotu dodaje się roztwór 160 g NaOH (4 mole) w 0,7 l wody. Po rozpuszczeniu substratów utrzymuje się temperatura mieszaniny poniżej 10°C i ciągle mieszając w atmosferze azotu dodaje się kroplami 525 ml (4 mole) siarczanu dwuetylu. Następnie całość ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 40–50°C przez 2 h. W trakcie reakcji należy kontrolować pH i w wypadku wystąpienia samoistnego zakwaszenia środowiska dodaje się 5% roztwór NaOH do utrzymania wartości pH około 8. Po zakończeniu reakcji i ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się 5% kwasem siarkowym do wartości pH 7, po czym zagęszcza się do konsystencji syropu pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się około 2,5 l metanolu, ogrzewa do rozpuszczenia i odstawia do chłodni o temperaturze około 0°C na 24 h. Po tym czasie odsącza się wytrącony osad siarczanu sodu i etylosiarczanu sodu, a metanolowy przesącz wymraża się jeszcze dwukrotnie każdorazowo oddzielając osad siarczanów. Metanolowy przesącz powinien dawać ujemną reakcję na zawartość jonów siarczanowych według Farmakopei Polskiej III, s. 704. Po zagęszczeniu metanolowego roztworu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się około 611 g produktu. Substancja ma postać ciemnożółtego proszku, bez zapachu, o smaku słonogorzkim, higroskopijnego. Rozpuszcza się łatwo w wodzie etanolu, metanolu, pirydynie i glikolu propylenowym, nie rozpuszcza się w acetonie, eterze etylowym, chloroformie, benzenie i dioksanie.

Roztwór wodny mieszaniny O-etylorutozydów wykazuje żółtozieloną fluorescencję w świetle UV, w obecności chlorku glinowego roztwór ma fluorescencję żółtą. W rozpuszczalnikach organicznych mieszanina O-etylorutozydów wykazuje fluorescencję niebieską. Substancja daje charakterystyczne reakcje barwne: z metanolowym roztworem chlorku żelazowego – zabarwienie oliwkowe, z magnezem w metanolu i wobec stężonego kwasu solnego – zabarwienie czerwone oraz ujemny test cyrkonowy z metanolowym roztworem tlenochlorku cyrkonu wobec metanolowego roztworu kwasu cytrynowego. Wolny roztwór mieszaniny O-etylorutozydów wykazuje wartość pH = 5,5.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania mieszaniny O-etylorutozydów, z n a m i e n n y t y m, że na rutozyd w wodnym środowisku alkalicznym działa się siarczanem dwuetylu w stosunku molowym jak 1 : 4.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 40–90°C, korzystnie w 40–50°C, w ciągu 2 godz. w atmosferze gazu obojętnego, zwłaszcza azotu, po czym mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się 5% kwasem siarkowym, a z uzyskanego roztworu po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji syropu, dodaniu metanolu w ilości 4 części objętościowych na 1 część wagową rutozydu i wymrożeniu odsącza się wydzielony siarczan i etylosiarczan sodowy, po czym z uwolnionego całkowicie od siarczanów przesącza metanolowego otrzymuje się w znany sposób mieszaninę O-etylorutozydów.

