



CO7c 69/86

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIIS PATENTOWY

Nr 36586

Kl. 12 q 31/01

Instytut Farmaceutyczny *)

(Warszawa, Polska)

Sposób krystalizowania kwasu acetylosalicylowego

Udzielono patentu z mocą od dnia 14 kwietnia 1953 r.

W znanych metodach przemysłowego wytwarzania kwasu acetylosalicylowego („Polopiryny“, „Motopiryny“, „Aspiryny“), z kwasu salicylowego i bezwodnika octowego panuje ogólna dążność do stosowania surowców bardzo wysokiej czystości; pozwala to na otrzymywanie preparatu farmakopealnego w procesie bezpośredniej krystalizacji z ługu macierzystego. Ług ten składa się w swej większości z bezwodnego kwasu octowego, tworzącego się ubocznie w czasie estryfikacji kwasu salicylowego bezwodnikiem kwasu octowego.

Kwas octowy nie stwarza najlepszego środowiska krystalizacji; tworzy się tu kryształ drobny i niejednorodny. Dopiero przez rozcieńczenie ługu macierzystego obojętnymi rozpuszczalnikami, np. ligroiną lub benzenem, oraz bardzo powolne schładzanie i mieszanie dochodzi się do

kryształów o pożądaney czystości i pożądanym kształcie.

Dobre ukształtowanie kryształów ma duży wpływ na trwałość kwasu acetylosalicylowego, który cechuje się znaczną wrażliwością na działanie czynników zewnętrznych, np. na wilgoć i podniesioną temperaturę. Naturalna tendencja preparatu do tworzenia drobnych kryształków tak zwanej „mączki krystalicznej“ jest przeszkodą do otrzymywania trwałego związku, gdyż ziarno im drobniejsze tym jest podatniejsze na różne wpływy.

Zanieczyszczenie środowiska krystalizacji, np. przy użyciu do produkcji kwasu acetylosalicylowego bezwodnika octowego, zawierającego wyższe homologii, wybitnie ujemnie wpływa na proces krystalizacji. Rekrystalizacja zaś stosowana jest niechętnie; łączy się to z trudnym wyborem obojętnego łatwo regenerującego się rozpuszczalnika oraz pociąga konieczność ogrzewania rozтворów kwasu acetylosalicylowego do wrzenia, co sprzyja jego rozkładowi. Z tych względów wtórna krystalizacja często, miast poprawiać, psuje preparat.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcami wynalazku są inż. Jerzy Smoleński i inż. Bohdan Szczeciński.

Niekorzystne jest również powszechne stosowanie, jako rozpuszczalnika, mieszaniny kwasu octowego z benzenem; wymaga ono znacznego nakładu na instalację regeneracyjną oraz stałego stosowania gazu obojętnego do zabezpieczania prac z benzenem.

Sposób według wynalazku polega na zastosowaniu, jako rozpuszczalnika do rekrytalizacji surowego kwasu acetylosalicylowego, rozcieńczających się i rozcieńczonych wodą alkoholi, np. metylowego, etylowego, propylowego i izopropylowego oraz zastosowaniu temperatury 65°C jako górnej granicy ogrzewania wodno-alkoholowych roztworów kwasu acetylosalicylowego przed ich schładzaniem do krystalizacji.

Roztwory wodno-alkoholowe nie naruszają, jeśli ich się nie przegrzeje, struktury kwasu acetylosalicylowego, dobrze chłoną typowe zanieczyszczenia preparatu oraz pozwalają na szybkie schładzanie, nie tworząc króśt krystalicznych na ściankach naczyń, a po oziębieniu przesycone krystalizują, dając piękny, jednolity, dobrze ukształtowany kryształ o pożądanej wielkości pojedynczego ziarna.

Sposób według wynalazku umożliwia oszczędne przemysłowe wytwarzanie kwasu acetylosalicylowego, gdyż stwarzając możliwość bezpiecznej i taniej rekrytalizacji surowego preparatu, pozwala na stosowanie do produkcji surowców mniej czystych, zwłaszcza bezwodnika octowego, o mniejszym stopniu czystości. Dotychczas stosowano bezwodnik 95—98%-owy bezwzględnie uwolniony od wyższych homologów.

Sposób według wynalazku daje również możli-

wość uszlachetniania kwasu acetylosalicylowego, pochodzącego z dalszych zateżeń ługu macierzystego po kryształach pierwszego rzutu.

Przykład. 100 g kwasu acetylosalicylowego o temperaturze topnienia 133—135°C, zawierającego kwas salicylowy powyżej dopuszczalnej przez E. P. IIII normy, rozpuszczone w temperaturze 60°C w 150 ml 70%-owego alkoholu etylowego. Roztwór podczas mieszania schłodzony szybko do temperatury 10°C, a wydzielone kryształy odsączono, przemyto i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 80 g preparatu o temperaturze topnienia 136—138°C wolnego od kwasu salicylowego.

Ługu pokrystalicznego użyto ponownie do przekrytalizowania następnej 100 g porcji surowego kwasu acetylosalicylowego, przy czym otrzymano 97 g farmakopealnej „Polopiryny“.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób krystalizowania kwasu acetylosalicylowego, znamieny tym, że do sporządzania roztworów przeznaczonych do krystalizacji używa się, jako rozpuszczalniki rozcieńczające się i rozcieńczone wodą, alkoholi, np. metylowego, etylowego, propylowego i izopropylowego, ewentualnie ich mieszaniny.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że przy rozpuszczaniu kwasu acetylosalicylowego do krystalizacji stosuje się temperatury nie przekraczające 65°C.

Instytut Farmaceutyczny
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych