



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.04.73 (P. 162009)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.02.75

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07c 59/00

Int. Cl.² C07C 59/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Łuszczewski, Jerzy Pacholczyk, Jan Bogusz

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

**Sposób wytwarzania soli wapnia kwasów organicznych
o strukturze bezpostaciowej**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania soli wapnia kwasów organicznych o strukturze bezpostaciowej, nadających się do stosowania w lecznictwie.

Wiadomo, że sole wapnia kwasów organicznych, jak na przykład mleczan wapnia, glukonian wapnia i inne są słabo rozpuszczalne w wodzie w temperaturze pokojowej i tworzą zaledwie 3- 5-procentowe roztwory. Szybkość rozpuszczania się tych soli w wodzie, a co za tym idzie, resorbowania się z przewodu pokarmowego jest mała. Z tych właśnie powodów wyżej wymienione sole mają niewielką wartość terapeutyczną.

W szwajcarskich opisach patentowych nr 160579 i 168941, we francuskim opisie patentowym nr 747350 i w opisie patentowym Wielkiej Brytanii nr 394596 zaproponowano zastosowanie w lecznictwie podwójnych soli wapnia kwasów organicznych, takich jak mleczanoglukonian wapnia, glukolaktobionian wapnia, glukomaltobionian wapnia itp.

Sposoby otrzymywania podwójnych soli polegały na przygotowaniu wodnych roztworów soli wapnia poszczególnych kwasów, mieszanii tych soli w odpowiednich proporcjach i wydzielaniu ich przez wytrącanie alkoholem etylowym lub przez odparowanie wody. Sposoby te jednak nie prowadziły do zadowalających rezultatów, ponieważ podczas odparowywania wody z roztworów lub pod-

2

czas wytrącania soli alkoholem zachodziła częściowa krystalizacja poszczególnych soli wapnia, przez co uzyskiwane produkty traciły zalety przypisywane wówczas solom podwójnym.

5 Szwajcarskie opisy patentowe nr 241111 i 266233, zawierają propozycje dodawania do soli wapnia kwasów organicznych innych soli w celu uzyskania produktu o pożądanych właściwościach. Do glukonianu i mleczanu wapnia proponowano dodatek 10 glukonianu sodu, mleczanu sodu i lewulinianu wapnia. Wydzielone sole są niehygroskopijne i przechodzą szybko do wodnego roztworu w temperaturze pokojowej, umożliwiając uzyskiwanie 15 wodnych roztworów o dowolnie dużym przesyconiu, które nadają się do użycia doustnego ze względu na łatwość resorbowania się z przewodu pokarmowego. Możliwość sporządzania ex tempore 20 wodnych roztworów o dowolnym stężeniu wapnia przez rozpuszczenie soli w wodzie w temperaturze pokojowej rozszerzało znacznie zastosowanie soli wapnia w lecznictwie, jednakże proponowane dodatki, zwłaszcza soli sodowych, nie są pożądane 25 w organizmie ze względów fizjologicznych jak i terapeutycznych.

25 Stwierdzono, że można otrzymywać poszczególne sole wapnia kwasów organicznych, oraz mieszaniny soli wapnia kwasów organicznych, charakteryzujące się szybkim rozpuszczaniem się w wodzie 30 w temperaturze pokojowej i tworzeniem roztworów o dużym przesyconiu, to znaczy, mające wła-

ściwości przypisywane dotychczas wyłącznie solom podwójnym, jeżeli nada się im bezpostaciową strukturę fizyczną. Pożądaną bezpostaciową strukturę można nadać większości organicznych soli wapnia sposobem według wynalazku. W tym celu wodny roztwór soli wapnia jednego lub dwóch kwasów organicznych zateża się do zawartości 10—30 procent wody i uzyskania roztworu o konsystencji gęstego syropu, który pod wpływem szybkiego obniżenia ciśnienia nad powierzchnią tego roztworu ulega spienieniu i podczas energicznego odparowywania wody zastyga, tworząc szklistą, porowatą i kruchą masę.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymywanie poszczególnych soli wapnia, jak na przykład mleczań wapnia lub glukonian wapnia, jak i mieszanin soli wapnia o dowolnym składzie, jak na przykład mleczańglukonian wapnia, glukolaktobionian wapnia itd. w formie bezpostaciowej, łatwo przyswajalnej przez organizm i nadającej się do stosowania w lecznictwie. Mleczan wapnia na przykład, któremu nadano strukturę bezpostaciową sposobem według wynalazku, posiada wszystkie właściwości warunkujące jego przydatność w lecznictwie, jak łatwość i szybkość rozpuszczania się w wodzie w temperaturze pokojowej, zdolność resorbowania się z przewodu pokarmowego i do tworzenia wodnych roztworów o dużym przesyconiu. Bowiem według znanych metod nie udało się dotychczas otrzymać mleczań wapnia ani glukonianu wapnia o wyżej wymienionych właściwościach.

Przykład I. 71 g krystalicznego, bezwodnego mleczań wapnia rozpuszcza się w temperaturze 80°C w 255 ml wody, dodaje 1 g węgla odbarwiającego i sący na gorąco. Przezrysty, gorący przesącz wlewa się do kolby destylacyjnej i oddestylowuje 225 ml wody. Do kolby zawierającej 100 g 70-procentowego roztworu wodnego mleczań wapnia o temperaturze 100°C podłącza się próżnię i w ciągu 3 minut zmniejsza ciśnienie z 760 mm do około 15 mm Hg., oddestylowując dalsze 20 ml wody. Zawartość kolbki studzi się do temperatury 20°C, wysypuje powstałą szklistą porowatą masę i suszy ją w temperaturze do 70°C, uzyskując 69,5 g bezpostaciowego produktu mleczań wapnia, który rozpuszcza się w wodzie w stosunku 1:1.

Przykład II. 100 g jednowodnego, krystalicznego glukonianu wapnia rozpuszcza się w temperaturze wrzenia w 700 ml wody, dodaje 1 g węgla odbarwiającego i na gorąco sący. Przezrysty gorący roztwór wlewa się do autoklawu, zaopatrzono go w zawór redukcyjny i po zamknięciu zawartość ogrzewa do temperatury 110°C, oddestylowując w tej temperaturze 675 ml wody. Następnie do autoklawu podłącza się próżnię i po zaprzestaniu ogrzewania zmniejsza się ciśnienie z około 3 atmosfer do 0,02 at. w ciągu 10 minut, oddestylowując dodatkowo 20 ml wody. Po ostygnięciu autoklawu wyładowuje się wytworzoną szklistą, porowatą masę i suszy w temperaturze do 70°C, uzyskując 80 g bezpostaciowego produktu glukonianu wapnia, rozpuszczalnego w wodzie w stosunku 1:1.

Przykład III. 227 g pięciowodnego, krystalicznego mleczań wapnia rozpuszcza się na gorąco w 350 ml wody, a następnie dodaje do przygotowanego roztworu 220 g jednowodnego, krystalicznego glukonianu wapnia i ogrzewa do całkowitego rozpuszczenia soli. Roztwór mleczańglukonianu wapnia odbarwia się za pomocą 1,5 g węgla aktywnego i sący na gorąco. Przezrysty roztwór wlewa się do kolby destylacyjnej i oddestylowuje 340 ml wody, po czym do kolby, zawierającej 457 g 85-procentowego roztworu mleczańglukonianu wapnia, podłącza się próżnię i w ciągu 15 minut zmniejsza ciśnienie nad roztworem z 760 mm do 25 mm Hg., oddestylowując 35 ml wody. Zawartość kolby studzi się do temperatury 20°C, wysypuje wytworzoną porowatą, szklistą masę na szalkę i suszy w temperaturze do 70°C przez 24 godziny. Uzyskuje się 416 g bezpostaciowego mleczańglukonianu wapnia, rozpuszczalnego w wodzie w stosunku 1:1.

Przykład IV. 131,4 g bezwodnego, krystalicznego mleczań wapnia i 89,6 g krystalicznego jednowodnego glukonianu wapnia rozpuszcza się w temperaturze wrzenia w 344 ml wody, odbarwia przy pomocy 2 g węgla aktywnego i sący na gorąco. Przezrysty, bezbarwny roztwór zateża się w kolbie destylacyjnej, oddestylowując 280 ml wody. Pozostałość w kolbie, zawierająca 285 g 84-procentowego roztworu mleczańglukonianu wapnia poddaje się szybkiej destylacji próżniowej, zmniejszając stopniowo ciśnienie z 760 mm do 10 mm Hg w ciągu 4 minut i oddestylowując dodatkowo 40 ml wody. Zawartość kolby studzi się do temperatury 20°C i wysypuje wytworzoną porowatą i szklistą masę na szalkę, po czym suszy w temperaturze do 70°C w ciągu 12 godzin. Uzyskując się 240 g bezpostaciowego mleczańglukonianu wapnia, rozpuszczalnego w wodzie w stosunku 1:1.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli wapnia kwasów organicznych o strukturze bezpostaciowej, w szczególności stałych soli wapnia kwasów organicznych zawierających grupy wodorotlenowe w cząsteczce, takich jak na przykład mleczań wapnia, glukonian wapnia lub ich mieszaniny, posiadających strukturę bezpostaciową i niekrystaliczną, a równocześnie charakteryzujących się rozpuszczalnością w wodzie w stosunku 1:1 w temperaturze pokojowej i tworzących przezryste przesycone roztwory, **znamienny tym**, że stężone wodne roztwory tych soli ogrzewa się do temperatury 70—150°C, gwałtownie zmniejsza ciśnienie nad roztworem, powoduje szybkie oddestylowanie wody i zestalenie masy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się wodne roztwory soli w stężeniu 70—90 procent.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zmniejszenie ciśnienia i zestalenie masy prowadzi się w ciągu 5—45 minut.

5

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy obniżeniu ciśnienia względna obniżka ciśnienia wynosi 0,5—4 atmosfer.

6

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w czasie zmniejszenia ciśnienia odparowuje się wodę w ilości 10—20 procent całej masy.