

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48393

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 12.XII.1961 (P 97 866)

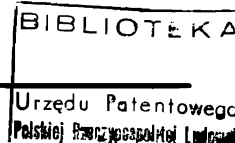
Pierwszeństwo: 14.XII.1960 Francja

Opublikowano: 10.VIII.1964

Kl. 12q 31/01

MKP C 07 c 69/86

UKD



Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnej sodowej kwasu acetylosalicylowego i kwaśnego węglanu sodowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnej sodowej kwasu acetylosalicylowego i kwaśnego węglanu sodowego, o temperaturze topnienia 255—260°C (z rozkładem), otrzymanej przez reakcję 1 cząsteczki kwasu acetylosalicylowego z 2 cząsteczkami kwaśnego węglanu sodowego.

Aczkolwiek nie można jeszcze z całą pewnością podać wzoru strukturalnego tej pochodnej, to stanowi ona produkt chemicznie określony, doskonale scharakteryzowany przez właściwości fizyczne i chemiczne i sposób wytwarzania, które podane są poniżej.

Występuje ona w postaci białego proszku niehygroskopijnego, o słabym zapachu i smaku lekko słonym. Rozpuszcza się w wodzie i jest nierozpuszczalna w acetonie i eterze. 1 g tej pochodnej sodowej rozpuszcza się w 10 ml wody destylowanej, tworząc roztwór przezroczysty. W roztworze wodnym (0,200 g/l) pochodna ta wykazuje maksimum absorpcji przy 269 mμ, wartość pH 2%-owego wodnego roztworu na ogół mieści się w granicach 6,5—8,5.

Pochodną można wytworzyć przez wymieszanie dokładne i progresywne, przy ograniczonym nawilżaniu i regulowanej temperaturze, w przybliżeniu otoczenia, dwóch cząsteczek kwaśnego węglanu sodowego z jedną cząsteczką kwasu acetylosalicylowego i wodą w ilości rzędu 1/6 wagi kwasu, a następnie poddanie produktu procesowi

2

dojrzewania w ciągu kilku dni, suszenie w niskiej temperaturze i oczyszczenie otrzymanej masy w rozpuszczalniku organicznym.

Mieszanie odbywa się z szybkością zmienną, przy czym szybkość mieszania wzrasta po każdym dodaniu kwaśnego węglanu sodowego.

Reagenty wprowadza się do zetknięcia w temperaturze otoczenia i pozwala się temperaturze środowiska reakcyjnego samorzutnie ustabilizować, po czym po dodaniu około połowy kwaśnego węglanu sodowego podnosi ją do 28—30°C.

Gdy reakcja zostanie ukończona, mieszaninę reakcyjną odstawia się do dojrzewania w temperaturze otoczenia na okres 2—3 dni i suszy aż do osiągnięcia stałej wagi.

Wówczas można produkt oczyścić przez przemycie rozpuszczalnikiem organicznym, w którym on się nie rozpuszcza, takim jak aceton lub eter.

Przytoczony przykład wyjaśnia sposób wytwarzania.

Przykład. Miesza się:

kwas acetylosalicylowy	360 g (2 cząsteczki)
kwaśny węglan sodowy	336 g (4 cząsteczki)
woda destylowana	60 ml

w mieszalniku laboratoryjnym Bouvard'a, wyposażonym w 5-cio litrową kadź i mieszadło łopatkowe.

Aby przeprowadzić reakcję, postępuje się w następujący sposób:

5

10

15

20

25

30

W kadzi mieszalnika umieszcza się 360 g kwasu acetylosalicylowego dokładnie sproszkowanego i 60 ml wody destylowanej. Miesza się 5 minut (szybkość 1 wynosi 100 obrotów/minutę) w temperaturze bliskiej temperatury otoczenia. Następnie

dodaje się w 3 porcjach 168 g kwaśnego węglanu sodowego, po 56 g w odstępach 30 minutowych. Po każdym dodaniu miesza się w ciągu 5 minut (szybkość 2 wynosi 250 obrotów/minutę). Po 15 minutach wznowia się mieszanie. Temperatura spada regularnie o 8—10 stopni. Reakcja nie jest natychmiastowa, rozwija się powoli z tworzeniem się piany i wywiązywaniem się gazowego dwutlenku węgla (10—20 minut po dodaniu pierwszej części kwaśnego węglanu sodowego). Masa mięknie. Temperatura podnosi się powoli i dochodzi do swej początkowej wartości po godzinie do półtorej godziny.

Mieszaninę odstawia się na dwie godziny. Masa o konsystencji półciekłej w ciągu tego okresu czasu twardnieje. Za pomocą łaźni wodnej lub urządzenia cyrkulacyjnego z gorącą wodą podnosi się temperaturę mieszaniny do około 28—30°C. Reakcję rozpoczyna się i masa ponownie staje się płynna.

Gdy temperatura osiągnie 30°C, dodaje się w 3 porcjach 168 g kwaśnego węglanu sodowego w sposób podany dla pierwszej partii, po czym mieszaninę odstawia się na jedną godzinę.

Następnie miesza się w ciągu pół godziny (szybkość 2).

Produkt odstawia się na 3 dni w temperaturze otoczenia (około 20°C), następnie suszy pod próżnią (15—20 mm Hg), w obecności bezwodnika fosforowego do osiągnięcia stałej wagi (2—3 dni).

Wydajność: około 580 g.

Oczyszczanie produktu przeprowadza się następnie w sposób następujący:

Produkt rozarty przemycia się kolejno 750, 500 i 500 ml acetonu, a następnie jeden raz 500 ml eteru etylowego.

Po każdym przemyciu osusza się, suszy w próżni (15—20 mm Hg) w temperaturze 45—50°C, w obecności bezwodnika fosforowego (2 dni).

Wydajność: około 540 g.

Otrzymany produkt jest biały, rozpuszczalny w wodzie. Wartość pH 2%-owego roztworu wynosi około 8.

Pochodna otrzymana sposobem według wynalazku ma interesujące właściwości farmakologiczne. Jest ona całkowicie pozbawiona toksyczności. Wykazuje ona zresztą właściwości farmakologiczne pokrewne właściwościom salicylanów klasycznych, jak salicylosiarczan sodowy. Doświadczenia kliniczne z tą pochodną wykazały oprócz jej całkowitej tolerancji (nie zaobserwowano żadnego wypadku nietolerancji gastrycznej), widoczne działanie kortisonowe i skuteczność jako środka przeciwreumatycznego zdolnego do zastąpienia kortisonu.

Okazała się ona specjalnie ważną w przypadkach:

- gorączki reumatycznej,
- ostrego i nieostrego poliartretyzmu,
- chronicznego i niechronicznego poliartretyzmu,
- poliartretyzmu chronicznego początkowego i wtórnego.

W przypadkach tych wskazane jest stosować ją per os w dawkach 0,80—4 g zasady czynnej.

Nadają się do tego sposobu stosowania proszki zawierające na przykład po 0,80 g czynnego czystego produktu bez rozcieńczalnika i pastylki prasowane, na przykład o następującym składzie:

substancja czynna	0,400 g
krzemionka koloidalna	0,004 g
stearynian magnezowy	0,002 g
stearynian gliceryny	0,002 g
skrobia	0,002 g
	0,410 g

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnej sodowej kwasu acetylosalicylowego i kwaśnego węglanu sodowego, znamienny tym, że miesza się dokładnie, progresywnie, przy ograniczonym nawilgacaniu i regulowanej temperaturze między 20—30°C, kwas acetylosalicylowy z kwaśnym węglanem sodowym, w stosunku 1 cząsteczka kwasu acetylosalicylowego na 2 cząsteczki kwaśnego węglanu sodowego, następnie pozostawia mieszaninę w ciągu kilku dni w temperaturze 20°C lub blisko 20°C, po czym suszy pod próżnią i oczyszcza przez przemycanie rozpuszczalnikami organicznymi, nie rozpuszczającymi otrzymaną pochodną.