



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

212 817

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlášené 31 03 80
(21) PV 2200 - 80

(40) Zverejnené 31 08 81
(45) Vydané 01 12 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 65 10 //
A 61 K 31/60

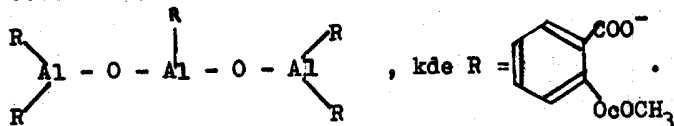
(75)

Autor vynálezu

NEVYDAL JOZEF ing., HLOHOVEC
BARÁNEK BOHUSLA ing., HLOHOVEC
MANDÚCH MILAN ing., HLOHOVEC

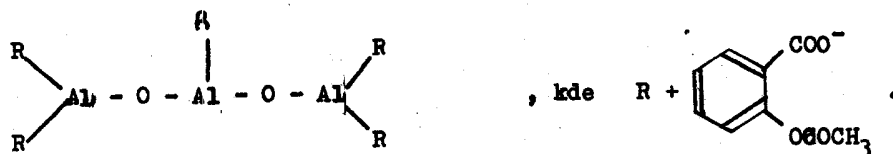
(54) Spôsob výroby pentaacetylsalicylotrialuminiumdioxidu

Vynález sa týka výroby pentaacetylsalicylotrialuminiumdioxidu /Aloxiprín/, ktorý je dôležitou farmaceutickou substanciou. Vynález rieši kvalitu Aloxiprínu podľa ČsL-3 obecného vzorca



Postup podľa vynálezu spočíva v tom, že sa na kyselinu acetylosalicylovú pôsobí 2-propanolátom hlinitým v prostredí zmesného rozpúšťadla, pozostávajúceho z 5 až 30 % obj. acetonu, 68,35 až 95 % obj. 2-propanolu a 0,1 až 1,65 % obj. vody.

Vynález sa týká spôsobu výroby farmaceutickej substancie pentaacetylsalicylotrialumini-
niudoxidu (Aloxiprínu) obecného vzorca



Kyselina acetylosalicylová sa používa ako analgetikum s účinkom antipyretickým a antireuma-
tickým. U detí a u citlivých pacientov sa podáva tiež vo forme vápanatej soli. Pentaacetyl-
salicylotrialuminiudioxid sa vyznačuje vysokou stabilitou, prolongovaným účinkom a dobrou
znášanlivosťou.

Substancia Aloxiprín sa vyrába z kyseliny acetylosalicylovej, na ktorú sa pôsobí 2-pro-
panolátom hlinitým v prostredí bezvodého 2-propanolu. Pridaním ekvivalentného množstva vo-
dy do reakčnej zmesi sa získa Aloxiprín. Nevýhoda postupu spočíva v tom, že kvalita substan-
cie je v priebehu prípravy extrémne citlivá na vodu, obsiahnutú v 2-propanole. Pri zvýše-
nom obsahu vody, ktorá je vždy u regenerovaného 2-propanolu, sa získa Aloxiprín s vysokým
obsahom nerozpustných látok v dimetylformamide a zvýšeným obsahom kyseliny salicylovej. Ta-
kýto produkt nevyhovuje kvalitou ČsL-3. Substancia Aloxiprín je v bežných rozpúšťadlách
prakticky nerozpustná a nie je možné z nevyhovujúcich šarží získať produkt podľa ČsL-3.

Spôsob výroby podľa vynálezu odstraňuje hore uvedené nedostatky a zaručuje výrobu pro-
duktu podľa ČsL-3, pričom sa do reakcie môže použiť regenerované rozpúšťadlo. Zistilo sa,
že zvýšený obsah vody do 1,65 % obj. v rozpúšťadle, pozostávajúcom z acetonu a 2-propanolu,
nie je na závažnú. Produkt izolovaný z takejto zmesi vyhovuje požiadavkám ČsL-3. Spôsob vý-
roby Aloxiprínu podľa vynálezu spočíva v tom, že sa reakcia kyseliny acetylosalicylovej
s 2-propanolátom hlinitým prevádza v zmesnom rozpúšťadle, pozostávajúcom z 5 až 30 % obj.
acetonu, 68,35 až 95 % obj. 2-propanolu a 0,1 až 1,65 % obj. vody.

Po izolácii alociprínu sa získajú matečné lúhy so zvýšeným obsahom vody 2 až 4 % obj.
Obsah vody sa dá znížiť pod 1,65 % obj. ak sa matečné lúhy destilujú v prítomnosti desti-
lačných zbytkov po 2-propanoláte hlinitom, ktoré obsahujú nevydestilovaný 2-propanolát
hlinitý a kyslíčnik hlinitý. Výhoda použitia destilačných zbytkov po 2-propanoláte hlini-
tom spočíva okrem odvodnenia rozpúšťadiel aj v tom, že sa získa 2-propanol z nevydestilo-
vaného 2-propanolátu hlinitého, ktorý bol predtým odpadom.

Príklady ilustrujú spôsob prípravy podľa vynálezu.

Príklad 1

Do 200 litrového antikorového kotla sa šaržuje 12 kg čistých odmastených hliníkových
stružlín. Kotol sa uzavrie a stružliny sa zalejú 30 litrami 2-propanolu. Obsah kotla sa
za neustáleho refluxu zahrieva 2 hodiny. Počas tejto doby sa začne hliník rozpúšťať za
súčasného unikania vpdíka a tvorby 2-propanolátu hlinitého. Potom sa pridáva 2 propanol
do reakčnej zmesi takou rýchlosťou, aby prebytočný 2-propanol refluxoval. Celkove v prie-
behu 4 až 5 hodín je treba pridať 120 litrov 2-propanolu. Keď vodík prestane unikať, roz-
púšťanie je skončené. Potom sa oddestiluje 2-propanol a 2-propanolát hlinitý sa vákuom
pretiahne do destilačného kotla. Tu sa za použitia parovodnej vývevy predestiluje 2-propa-

212 817

nolát hlinitý. Destilačné zbytky sa použijú na odvodnenie rozpúšťadiel. Výťažok: 68 až 73 kg 2-propanolátu hlinitého, čo je 85 až 92 % teórie.

Príklad 2

Do 500 litrového smaltového kotla sa nasaržuje zmes 170 litrov 2-propanolu a 80 litrov acetonu, ktorá môže obsahovať max. 1,65 % obj. vody a 102,9 kg kyseliny acetylosalicylovej. Kotel sa uzavrie a vyhrieva sa za miešania potiaľ, kým nevznikne číry roztok. Potom sa za miešania pridá ekvivalentné množstvo vody. (Od 4 116 cm³ destilovanej vody sa odpočíta množstvo vody, ktoré obsahuje 2-propanol a aceton). Do vzniknutej zmesi sa za stáleho miešania a ochladenia pridáva 2-propanolát hlinitý, vyrobený podľa príkladu 1, počas 30 minút. Po pridaní 2-propanolátu hlinitého sa obsah kotla vychladí na teplotu 10 až 15 °C. Vylúčený Aloxiprín sa odstredí a na odstredivke premyje 20 litrami absolútneho 2-propanolu. Odstredený Aloxiprín sa regeneruje destiláciou. Výťažok: 115,3 kg Aloxiprínu, tj. 98,1 % teórie.

Príklad 3

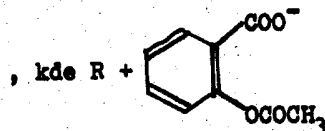
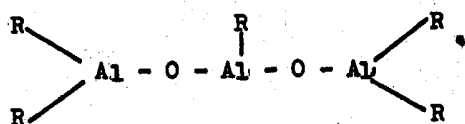
Postup podľa príkladu 2 s tým rozdielom, že do reakcie sa nasadí regenerované rozpúšťadlo, doplnenými čistými rozpúšťadlami na požadovanú koncentráciu a množstvo. Výťažok: 115,3 kg Aloxiprínu, tj. 98,1 % teórie.

Príklad 4

Po odstredení Aloxiprínu sa rozpúšťadlá natiahnu pomocou vákua do regeneračného kotla, kde sa zmiešajú s destilačnými zbytkami po 2-propanoláte hlinitom. Zmes sa nechá 30 minút destilovať pod spätným chladičom a potom sa rozpúšťadlá oddestilujú prakticky do sucha. Získaný destilát sa použije na prípravu Aloxiprínu podľa príkladu 3. Destilačný zbytok je odpad.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob výroby pentaacetylsalicylotrihliníkumdióxidu obecného vzorce



z kyseliny acetylosalicylovej a 2-propanolátu hlinitého sa prítomnosti rozpúšťadiel a za pridaní vody, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza v zmesnom rozpúšťadle, pozostávajúcom z 5 až 30 % obj. acetonu, 68,35 až 95 % obj. 2-propanolu a 0,1 až 1,65 % obj. vody.