

2

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

54476

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26.I.1965 (P 107 123)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.II.1968

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d

31/24

UKD

Twórca wynalazku: mgr inż. Leon Krupiński

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób odbarwiania chlorku cetylopirydyniowego

1 Główną wadą surowego chlorku cetylopirydyniowego, będącego głównym produktem sprzęgania chlorku cetylu z pirydyną, jest jego intensywne brązowe zabarwienie. Duże nagromadzenie substancji barwnych właściwych dla grupy związków soli czwartorzędowych zasad amoniowych wyklucza możliwość jakichkolwiek praktycznych zastosowań surowego produktu. Odbarwienie preparatu umożliwia stosowanie go do celów technologicznych i dezynfekcyjnych w przemysłach: fermentacyjnym, farmaceutycznym, spożywczym i gastronomicznym. Zagadnienie to stanowiło więc odrębny i ważny a zarazem trudny problem w cyklu produkcyjnym.

Substancje barwne, obecne w surowym chlorku cetylopirydyniowym, pochodzą w części z technicznego chlorku cetylu, głównie jednak powstają w procesie sprzęgania. Znany sposób oczyszczania technicznego chlorku cetylu przez destylację próżniową jest tu technicznie nieprzydatny z powodu zbyt wysokiej temperatury jego wrzenia i rozkładu znacznej części produktu. W toku badawczych prac laboratoryjnych stwierdzono, że stopień zabarwienia chlorku cetylopirydyniowego, otrzymywanego z prawie bezbarwnego chlorku cetylu wykazał niewielką różnicę w zabarwieniu w stosunku do produktu uzyskanego z zastosowaniem technicznego chlorku cetylu o barwie brązowej.

Znane dotychczas, między innymi z opisu patentowego nr 49386 sposoby otrzymywania bez-

2 barwnego chlorku cetylopirydyniowego polegają na jego oczyszczaniu węglem aktywnym, przekryształizowaniu z samej wody lub z rozpuszczalników organicznych. Sposoby te wprawdzie pozwalają otrzymać produkt bezbarwny, odpowiadający wymaganiom najwyższej czystości, tak zwanej „farmakopealnej”, lecz nie są dostatecznie ekonomicznymi dla skali produkcyjnej.

W przypadku użycia samej wody jako rozpuszczalnika powstają duże straty produktu, pozostającego w znacznych ilościach w ługu macierzystym po odsączeniu kryształów, a to wskutek dużej jego rozpuszczalności w wodzie, nawet w temperaturze 0—2°C. Dalsze wymrażanie jest bezcelowe, gdyż cały roztwór ulega skrzepnięciu na jednolitą masę, bez wydzielenia właściwego produktu. Sączenie drobnokrystalicznej, zlepiającej się masy kryształów, otrzymywanych przy temperaturze 0—2°C jest ponadto bardzo powolne i wymaga dużej ilości drogich urządzeń.

Przy zastosowaniu wyłącznie rozpuszczalników organicznych nieuniknione są znaczne straty stosunkowo drogich czynników obiegowych, gdyż krystalizacja musi być powtarzana zwykle dwa, często i cztery razy. Znamionną cechą stosowania wyłącznie organicznych rozpuszczalników jest to, że chlorek cetylopirydyniowy wprawdzie już po pierwszej krystalizacji uzyskuje czystość zbliżoną do farmakopealnej, jednak zachowuje żółto-brązowe zabarwienie.

Z powodu brązowej barwy nie spełnia wymagań, stawianych w tym względzie nawet produktowi technicznie czystemu. Ze względu na stosunkowo wysoki koszt i techniczne niedogodności przy stosowaniu znanych sposobów odbarwiania surowego chlorku pirydyniowego połączone było z dużymi trudnościami. Bezbarwność jest podstawowym wymaganiem technicznym, istotnym przy praktycznym zastosowaniu tego produktu.

Niedogodności te eliminuje wynalazek. W tym celu do roztworu wodnego chlorku cetylopirydyniowego dodaje się sole potasowców lub wapniowców albo amonu, z wyjątkiem węglanów, np. chlorek sodu, octan sodu, siarczan potasu, chlorek wapnia, octan wapnia, siarczan magnezu, chlorek amonu i ogrzewa. Chlorek cetylopirydyniowy pozostaje wówczas w roztworze, natomiast towarzyszące produktowi głównemu substancje barwne wytrącają się. Osad wraz z ewentualnie dodanym węglem w celu lepszego sączenia odsącza się od roztworu. Oczyszczone roztwory chlorku cetylopirydyniowego ochładza się do zakresu temperatur $+10$ do -12°C w celu wydzielenia produktu.

Zawartość w roztworze wyżej wymienionych soli wyklucza możliwość równoczesnego krzepnięcia ługu macierzystego wraz z produktem. Stężenie soli stosuje się od około 3% aż do stanu nasycenia. Ponadto stwierdzono, że związki organiczne typu pirydyny, takie jak pirydyna, pikolina, lutydyna, kolidyna lub typu chinoliny, na przykład chinolina, chinaldyna wpływają na wzrost rozpuszczalności chlorku cetylopirydyniowego oraz szybszą filtrację roztworów, przy czym obecność ich nie zmniejsza czystości ostatecznie otrzymywanego produktu. Zawartość wyżej wymienionych zasad organicznych w roztworze powinna wynosić od 1% aż do stanu nasycenia nimi otrzymanych roztworów, to jest do około 12%.

Według wynalazku surowy produkt sprzęgania chlorku cetylu z pirydyną, po odsączeniu od pirydynowego ługu macierzystego odmywa się 3—20% roztworem wodnym soli potasowców lub wapniowców albo amonu z wyjątkiem węglanów w temperaturze nie wyższej niż 8°C dotąd, aż w próbce przesącza zadanej solą do nasycenia, przestaje oddzielać się warstwa pirydynowa. Odmyty osad ewentualnie zawiera jeszcze pirydynę, często w ilości wymaganej dla przeprowadzenia krystalizacji.

Produkt rozpuszcza się w około 8-krotnej wagowo ilości roztworu wodnego jednej z wyżej wymienionych soli, w stosunku do suchej masy zawartej w osadzie, najkorzystniej o stężeniu soli w granicach 3—20%, przez ogrzewanie do temperatury około 80°C . Zawartość pirydyny w roztworze sprawdza się i w razie potrzeby uzupełnia jej ilość przez dodanie zasady typu pirydyny, lub chinoliny, lub samej pirydyny, do ogólnej zawartości wynoszącej korzystnie 2—8%. Następnie ogrzewa się roztwór do temperatury 60 — 100°C w ciągu 30 minut i sączy na gorąco.

Przesącz chłodzi się do temperatury niewyższej niż 6°C , oczyszczony produkt krystalizuje w postaci dużych, trwałych nie zlepiających się kry-

ształów, które odsącza się łatwo i odmywa roztworem wodnym soli lub samą wodą, w temperaturze nie wyższej niż 8°C , do zaniku barwy w przesączu, po czym suszy w temperaturze 40 — 60°C . Zasady pirydynowe lub chinolinowe regeneruje się z przesącza w znany sposób przez destylację.

Uzyskany sposobem według wynalazku chlorek cetylopirydyniowy jest bezbarwny i nadaje się do większości celów swego przeznaczenia, między innymi do produkcji antybiotyków, dezynfekcji pomieszczeń, urządzeń produkcyjnych itp.

Stosowanie w sposobie według wynalazku łatwo dostępnych surowców, jakimi są woda i wyżej wymienione sole metali przy jednoczesnej prawie całkowitej regeneracji zasadowych związków organicznych oraz łatwość wykonywania operacji technologicznych w wielkiej skali produkcyjnej, zapewniają technicznie najdogodniejszy cykl produkcyjny, przy najkorzystniejszej równocześnie ekonomii wykonywanych operacji.

Przykład I. Z mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej w znany sposób przez sprzężenie 26 części wagowych chlorku cetylu i 60 części wagowych pirydyny odsącza się surowy chlorek cetylopirydyniowy od pirydynowego ługu macierzystego w temperaturze nie wyższej niż 8°C , odmywa około 120 częściami wagowymi 15%-wego roztworu wodnego chlorku sodu w temperaturze poniżej 8°C dotąd, aż w pobranej próbce przesącza, po zadaniu jej dodatkową ilości stałego chlorku sodu do nasycenia, nie oddziela się pirydyna. Odmyty osad w ilości około 42 części wagowych (mokry), zawierający około 60% suchej substancji, rozpuszcza się w 200 częściach wagowych 8%-wego wodnego roztworu chlorku sodu w temperaturze 80°C , oznacza procent pirydyny, uzupełnia jej zawartość do 3% wagowych w stosunku do roztworu, ogrzewa mieszając w temperaturze 95 — 100°C w ciągu 30 minut i sączy na gorąco.

Przesącz ochładza się do temperatury nie wyższej niż 5°C , odsącza wydzielone kryształy i odmywa je wodnym roztworem zawierającym 4% chlorku sodu i 3% pirydyny lub samą wodą w temperaturze nie wyższej niż 8°C . Odmywanie kończy się, gdy przesącz jest bezbarwny. Po odciągnięciu cieczy osad suszy się w temperaturze 40 — 60°C , najdogodniej w suszarni próżniowej. Otrzymuje się bezbarwny produkt o wydajności około 90% w stosunku do teoretycznej. Celem uzyskania preparatu o farmakopealnej czystości, przy wydajności około 85% w stosunku do teorii, do mieszaniny poreakcyjnej zawierającej chlorek cetylopirydyniowy dodaje się około 240 części wagowych wody, oddestylowuje azeotrop pirydyny z wodą uzupełniając ubytek wody w mieszaninie, aż do obniżenia zawartości pirydyny do około 4%, ochładza otrzymany roztwór surowego chlorku cetylopirydyniowego do temperatury 18 — 20°C i sączy.

Do przesącza przy temperaturze 60 — 65°C dodaje 50 części wagowych chlorku sodu, miesza około 60 minut i sączy. Ochładza się bezbarwny roztwór do temperatury 0 — 2°C celem wykrystalizowania chlorku cetylopirydyniowego, który odsą-

cza się, odmywa wodą od jonów chlorkowych i suszy.

Przykład II. Postępuje się identycznie jak w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast roztworów wodnych chlorku sodu stosuje się analogicznie roztwory chlorku amonu i po uwolnieniu surowego chlorku cetylopirydyniowego od pirydyny przez odmywanie lub destylację azeotropową z wodą stosuje się mieszaninę odpadowych chinolin (tak zwaną frakcję chinolinową) w miejsce pirydyny, przy zachowaniu tych samych stężeń, które podano w przykładzie I, z tym, że przed przesączeniem gorącego roztworu chlorku cetylopirydyniowego dodaje się do roztworu 1,5 części wagowych węgla aktywnego.

Przykład III. Postępuje się identycznie jak w przykładzie I—II z tą różnicą, że zamiast roztworów wodnych chlorku sodu i pirydyny stosuje się analogiczne roztwory chlorku wapnia i frakcję lutydyn o następujących stężeniach: 25% roztwór wodny krystalicznego chlorku wapnia do odmycia surowego chlorku cetylopirydyniowego, 20% wodny roztwór krystalicznego chlorku wapnia i 4% frakcji lutydyn do rozpuszczenia chlorku cetylopirydyniowego na gorąco oraz do odmycia gotowego produktu w temperaturze poniżej 8°C. Krystalizację i następnie odmywanie oczyszczonego produktu prowadzi się w temperaturze -12°C.

Zastrzeżenia patentowe

Sposób odbarwiania chlorku cetylopirydyniowego, otrzymanego przez sprzęganie chlorku cetylu z pirydyną i odsączanie produktu reakcji z mieszaniny poreakcyjnej znamienny tym, że zabarwiony, surowy chlorek cetylopirydyniowy prze-
mywa się wstępnie wodnym roztworem zawierającym 3—20% soli potasowców lub wapniowców albo amonu z wyjątkiem węglanów, takich jak chlorek sodu, octan sodu, siarczan potasu, chlorek wapnia, siarczan magnezu, octan wapnia, chlorek amonu, po czym rozpuszcza się go w roztworze tych samych soli ogrzewając do temperatury około 80°C, a następnie do roztworu wprowadza ewentualnie związki typu pirydyny jak pirydynę, pikolinę, lutydynę, kolidynę lub typu chinoliny, jak chinolinę, chinaldynę, w ilości takiej, żeby zawartość ich wraz z ewentualnie znajdującą się w roztworze jako zanieczyszczenie chlorku cetylopirydyniowego pirydyną wynosiło 1—12% wagowych, ogrzewa całość do temperatury 60—100°C w ciągu około 30 minut, a następnie sączy ewentualnie z dodatkiem węgla aktywnego i przesącz oziębia do temperatury poniżej 5°C w celu wykryszalizowania odbarwionego chlorku cetylopirydyniowego, który oddziela się przez odsączenie.