



Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 23. X. 1963 (P 102 803)

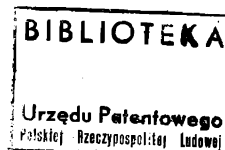
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 14. III. 1966

Kl. 12p, 1/01

MKP C 07 d 31/16

UKD



Twórca wynalazku: mgr inż. Leon Krupiński

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

Sposób otrzymywania czystych soli amoniowych zasad czwartorzędowych w roztworach wodnych

1

Otrzymywanie niektórych typów czystych soli amoniowych zasad czwartorzędowych w postaci krystalicznej jest połączone z dużymi trudnościami ze względu na małą zdolność tych soli do krystalizacji. Dotyczy to między innymi chlorku dodecylopirydyniowego, bromku dodecylopirydyniowego i bromku dwumetylododecylo-benzylamonio-
wego. Sole te korzystniej jest oczyszczać w postaci roztworów wodnych, które mogą być następnie użyte bezpośrednio do celów farmaceutycznych, kosmetycznych, w przemyśle spożywczym oraz w gospodarstwie domowym.

Znane z literatury i z praktyki produkcyjnej sposoby oczyszczania tych roztworów polegają na oddestylowywaniu pirydyny z użyciem żywej pary wodnej pod ciśnieniem atmosferycznym z równoczesnym odkwaszaniem roztworów za pomocą czynników alkalicznych, takich jak roztwory wodne amoniaku i wodorotlenku sodu. Odkwaszanie roztworów jest tu konieczne, gdyż znajdują się w nich kwaśne sole pirydyny jako uboczne produkty syntezy. Całkowite usunięcie pirydyny można osiągnąć dopiero po dokonaniu rozkładu tych soli.

W dalszym ciągu roztwór poreakcyjny traktuje się perhydroleem dla rozjaśnienia barwy i węglem aktywnym oraz następnie odsacza od węgla. Traktowanie węglem stosuje się w niektórych znanych sposobach aż 7-miokrotnie. Pomimo stosowania tak długotrwałych, choć mało wydajnych proce-

2

sów, sposoby powyższe nie dają preparatów o zadowalającej czystości i nie odpowiadają one czystością wymaganiom farmakopealnym.

Jak wiadomo sole amoniowe zasad czwartorzędowych wykazują znikomą trwałość na działanie alkaliów w podwyższonej temperaturze. W czasie wlewania roztworów alkaliów do gorących oczyszczanych roztworów soli amoniowych następuje niepożądany rozkład części preparatów stykających się bezpośrednio z czynnikami alkalicznymi w nieuniknionym w tych warunkach nadmiarze z wytworzeniem brązowych produktów rozkładu. Zjawisko rozkładu preparatów występuje nawet przy stosowaniu stosunkowo słabo alkalicznego wodorowęglanu sodu (Na HCO_3).

Dalsze — poza barwą, szkodliwe wpływy, jakie wywierają na oczyszczane substancje stosowane dotychczas czynniki zobojętniające, to gromadzenie się w preparacie tzw. „substancji tłuszczowych”, będących między innymi produktami rozkładu soli amoniowych zasad czwartorzędowych w kierunku odtwarzania chlorowcoalkili, alkoholi tłuszczowych i odpowiednich węglowodorów, a także soli nieorganicznych, które w tych warunkach są dobrze rozpuszczalne.

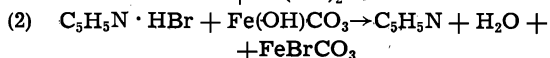
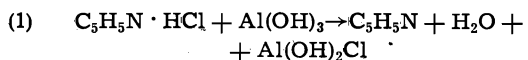
Preparaty oczyszczone powyższymi sposobami mają barwę od żółtej do brązowej, wykazują zawartość pirydyny do 0,3%, „substancji tłuszczowych” około 3% oraz soli nieorganicznych 2—3%, a poza tym posiadają przykrą woń. Inne prepa-

raty otrzymywane bez odkwaszania są silnie kwaśne, gdyż wykazują pH około 2 i również nie są pozbawione przykrej woni nawet w przypadkach stosowania dodatków substancji zapachowych, takich jak np. benzaldehyd.

Wynalazek ma na celu usunięcie wspomnianych wyżej niedogodności.

Stwierdzono, że cel ten można osiągnąć i używać preparaty bezbarwne i bezwonne oraz pod innymi względami odpowiadające czystości według farmakopei amerykańskiej USP XVI, jeżeli do procesu odkwaszania roztworów soli amoniowych zasad czwartorzędowych w czasie oddestylowania pirydyny jako środki odkwaszające stosuje się związki, które są bardzo mało rozpuszczalne w wodzie, a wartość pH ich roztworów wodnych nie przekracza wartości 7,5. Jak bowiem stwierdzono w zakresie zasadowości nie przekraczającej $\text{pH} = 7,5$ roztwory wymienionych soli czwartorzędowych są jeszcze trwałe.

Jako środki odkwaszające, które spełniają powyższe wymagania w sposobie według wynalazku stosuje się węglany metali dwuwartościowych jak np. CaCO_3 , BaCO_3 , ZnCO_3 , MnCO_3 , oraz tlenki, wodorotlenki lub węglany metali co najmniej trójwartościowych jak np. Mn_2O_3 , Al_2O_3 , $\text{Fe}(\text{OH})_3$, $\text{Cr}(\text{OH})_3$, $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, FeOHCO_3 , CrOHCO_3 , AlOHCO_3 . Czynniki wymienione w drugiej grupie, jako związki metali ciężkich, tworzą równocześnie z solami amoniowymi zasad czwartorzędowych trudno rozpuszczalne osady powodujące pewne straty preparatów. Stosowanie związków metali co najmniej trójwartościowych w nadmiarze wyklucza zarazem możliwość zanieczyszczania roztworów solami nieorganicznymi. W procesie odkwaszania tworzą się w takich układach wyłącznie sole zasadowe stosowanych metali i produkty reakcji nadal pozostają w osadzie, który następnie odsadza się. Jako przykład mogą posłużyć następujące schematy zachodzących tu reakcji chemicznych (1, 2):



Przy użyciu soli metali dwuwartościowych do odkwaszania roztworów, otrzymywane preparaty wykazują wprawdzie pewne zawartości soli nieorganicznych, nieznacznie przewyższające normy farmakopealne, mimo to dobrze nadają się one do celów dezynfekcyjnych w gastronomii, przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i gospodarstwie domowym ze względu na bardzo wysoki standard czystości. Gotowe produkty są bezwonne, bezbarwne i wykazują obojętny odczyn.

Oddestylowanie pirydyny i innych substancji lotnych z parą wodną dogodnie jest wykonywać przy ciśnieniu zmniejszonym do około 150 mm Hg. Osiąga się przez to szybsze i skuteczniejsze usunięcie z roztworów substancji olejnych. Destylację z parą wodną prowadzi się aż do trwale utrzymującej się wartości pH roztworu około 7,3 i zaniku woni usuwanych substancji, po czym dodaje się węgla aktywnego, miesza przez około 30 mi-

nut w zakresie temperatury 40–90°C, ochładza do temperatury pokojowej i sączy. Przesącz następnie odbywa się po raz drugi i w razie potrzeby po raz trzeci w zwykły sposób za pomocą węgla aktywnego z dodatkiem czynnika odkwaszającego. Uzyskuje się roztwory bezbarwne lub co najwyżej o znikomym zabarwieniu, słabszym od wzorca Nr 1 według Farmakopei Polskiej III.

Zawartość popiołu siarczanowego w suchej substancji otrzymywanych powyższym sposobem preparatów nie przekracza 0,1%, pirydyna oraz tak zwane „substancje tłuszczowe” nie są w ogóle wykrywalne, pH wynosi około 7.

Przykład I. Wykonuje się w znany sposób proces czwartorzędowania przy użyciu 204 części wagowych chlorku 1-dodecyli i 1200 części wagowych pirydyny, po czym usuwa nadmiar użytej pirydyny przez destylację, a do pozostałości wlewa 750 części wagowych wody i po rozpuszczeniu oddestylowuje się azeotrop pirydyny z wodą dotąd, aż w destylacie nie będzie ulegała wysoleniu z roztworu wodnego pirydyna za pomocą chlorku sodu. W czasie całego procesu destylacji uzupełnia się wodą ubytek objętości w kubie.

Zawartość kuba ochładza się do temperatury poniżej 40°C i dodaje około 80 części wagowych wodorotlenku glinu mieszając aż do osiągnięcia pH około 7,3. Ciecz destyluje się dalej pod ciśnieniem zmniejszonym do około 150 mm Hg z uzupełnianiem objętości wodą, aż do zaniku woni substancji lotnych. W czasie ostatniej fazy destylacji należy sprawdzić pH roztworu i w razie potrzeby dodać wodorotlenku glinu. Po skończonej destylacji dodaje się 60 części wagowych węgla aktywnego, miesza przy temperaturze około 80°C przez 30 minut, ochładza do temperatury pokojowej i sączy.

Przesącz zadaje się 10 częściami wagowymi wodorotlenku glinu i 30 częściami wagowymi węgla aktywnego, ogrzewa przez 30 minut przy temperaturze 80°C, ochładza do temperatury pokojowej i sączy. Następnie powtarza się po raz trzeci oczyszczanie sposobem jak dla drugiego oczyszczania stosując 5 części wagowych wodorotlenku glinu i 30 części wagowych węgla aktywnego. Otrzymany roztwór wodny chlorku 1-dodecylpirydyniowego poddaje się analizie i dodaje potrzebną ilość wody do uzyskaniażądanego stężenia np. $16 \pm 0,5\%$.

Przykład II. Przeprowadza się w znany sposób syntezę bromku 1-dodecylpirydyniowego przy użyciu 248 częściami wagowych bromku 1-dodecyli, 80 części wagowych pirydyny i 5 części wagowych alkoholu etylowego. Do masy poreakcyjnej dodaje się 1000 części wagowych wody i 50 części wagowych kredy strącannej. Po wymieszaniu sprawdza się pH roztworu i nastawia ewentualnym dodatkiem kredy strącannej na około 7,3. Następnie oddestylowuje się substancje lotne wraz z pirydyną pod ciśnieniem atmosferycznym przepuszczając strumień żywej pary wodnej, mieszając i uzupełniając wodą ubytek roztworu w kubie.

Po skończonej destylacji i ponownym sprawdzeniu pH roztworu dodaje się 60 części wagowych węgla aktywnego, miesza 30 minut przy tempe-

raturze około 50°C, schładza do temperatury pokojowej i sączy. Następnie powtarza się oczyszczanie w ten sam sposób po raz drugi i trzeci używając do drugiego — 30 części wagowych węgla aktywnego i 10 części wagowych kredy strącanej, do trzeciego — 30 części wagowych węgla aktywnego i 5 części wagowych kredy strącanej. Po analizie rozcieńcza się otrzymany roztwór do żadanego stężenia, np. $20 \pm 0,5\%$.

Przykład III. Postępuje się identycznie jak podano w przykładzie II stosując 80 części wagowych wodorotlenku glinu do odkwaszania roztworu a następnie 10 części wagowych i 5 części wagowych wodorotlenku glinu do drugiego i trzeciego oczyszczania roztworu przy użyciu niezmiennych ilości węgla aktywnego, tj. 60 części wagowych i 2 razy po 30 części wagowych.

Przykład IV. Wykonuje się w znany sposób proces czwartorzędowania przy użyciu 135 części wagowych dwumetylo-benzyloaminy i 246 części wagowych bromku laurylu. Do masy poreakcyjnej dodaje 1100 części wagowych wody i odkwasza roztwór za pomocą około 50 części wagowych kredy strącanej do uzyskania wartości pH około 7,3. Następnie oddestylowuje się substancje lotne wraz z pirydyną pod ciśnieniem zmniejszonym do około 150 mm Hg z uzupełnianiem objętości wodą, aż do zaniku woni substancji lotnych.

W czasie ostatniej fazy destylacji należy sprawdzić pH roztworu i w razie potrzeby dodać kredy strącanej. Po skończonej destylacji dodaje się 60 części wagowych węgla aktywnego, miesza w temperaturze 80°C przez 30 minut, chłodzi do temperatury pokojowej i sączy. Dalej powtarza

się oczyszczanie przesącza po raz drugi i w miarę potrzeby po raz trzeci, używając na każde oczyszczenie po 30 części wagowych węgla aktywnego i 10 części wagowych kredy strącanej. Po analizie rozcieńcza się otrzymany roztwór do żadanego stężenia, np. $25 \pm 0,5\%$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania czystych soli amoniowych zasad czwartorzędowych w roztworach wodnych na drodze odkwaszania roztworów poreakcyjnych zawierających te sole w stanie surowym z równoczesnym usunięciem nieprzereagowanej pirydyny i innych lotnych substancji przez destylację z parą wodną oraz oczyszczania roztworu otrzymanego po destylacji za pomocą węgla aktywnego w obecności środków odkwaszających, **znamienny tym**, że jako środki odkwaszające stosuje się związki, które są bardzo mało rozpuszczalne w wodzie a wartość pH ich roztworów wodnych nie przekracza wartości 7,5 zwłaszcza węglany metali dwuwartościowych jak np. CaCO_3 , BaCO_3 , ZnCO_3 , MnCO_3 oraz tlenki, wodorotlenki lub węglany metali co najmniej trójwartościowych jak np. Mn_2O_3 , Al_2O_3 , $\text{Fe}(\text{OH})_3$, $\text{Cr}(\text{OH})_3$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Fe}(\text{OH})\text{CO}_3$, $\text{Cr}(\text{OH})\text{CO}_3$, $\text{Al}(\text{OH})\text{CO}_3$.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces destylacji z parą wodną prowadzi się pod zmniejszonym ciśnieniem, korzystnie do 150 mm Hg.