



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32754 (13) A

(51) 6 C07C67/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ВАЛІДОЛ

(21) 98031413

(22) 20.03.1998

(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Дородна Віра Андріївна, Тернавський Євген
Олександрович, Юр'єв Вячеслав Якович(73) Дородна Віра Андріївна, Тернавський Євген
Олександрович, Юр'єв Вячеслав Якович(57) Спосіб одержання лікарського препарату валідол, який полягає в етерифікації ментолу та ізовалеріанової кислоти в присутності каталізатора - мінеральної кислоти, який **відрізняється** тим, що як каталізатор використовують соляну кислоту та процес проводять в герметичній ємкості.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способу одержання ефірів насичених карбонових кислот, насамперед одержання ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти в ментолі, який є лікарським препаратом валідол.

Відомий спосіб одержання валідолу, який полягає в тому, що крізь суміш моногідрату валеріанової кислоти і ментолу пропускають сухий хлористий водень. Спочатку 4 години без підігрівання, потім з підігріванням. Після закінчення етерифікації масу промивають водою, слабким розчином їдкого натру, потім знову водою та переганяють під вакуумом при 3-5 мм. рт.ст. залишкового тиску і температурі 165-170°C. (див.: Швицер Ю. Производство химико-фармацевтических и техн.-химических препаратов. - М., Л.: Химическая литература, 1934. - С. 209-210, 371).

Недоліком відомого способу є ускладнення технологічного процесу, яке пов'язане з одержанням сухого хлористого водню і полягає в тому, що концентровану сірчану кислоту подають по краплинах до концентрованої соляної кислоти, а потім висушують хлористий водень, двічі пропускаючи його крізь шар концентрованої сірчанної кислоти.

Найбільш близьким до заявленого за технічною суттю є спосіб одержання валідолу у виробничих умовах, який полягає в етерифікації ментолу та ізовалеріанової кислоти у присутності каталізатора - сірчанної кислоти при температурі 80-83°C протягом 24 годин при перемішуванні (див.: Промисловий регламент на виробництво валідолу Київського ВАТ "Фармак" ПР 64-0481198-05-97).

Недоліком даного способу є те, що в результаті використання сірчанної кислоти, яка є сильним окислювачем і має дегідратуючі властивості, відбувається осмолення технічного валідолу, утво-

рюються ментени і сумарні домішки у кількості від 2,5 до 8%.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання лікарського препарату валідол шляхом вибору каталізатора та параметрів процесу, щоб забезпечити зменшення вмісту домішок в готовому продукті, усунення його осмолення, тобто поліпшення якості. Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання лікарського препарату валідол, який полягає в етерифікації ментолу та ізовалеріанової кислоти в присутності каталізатора - мінеральної кислоти, згідно із запропонованим винаходом, як каталізатор використовують соляну кислоту та процес проводять в герметичній ємкості. Оскільки соляна кислота не має дегідратуючих властивостей і не є окислювачем, то в результаті етерифікації не утворюються ментени і не відбувається осмолення продукту. Те, що процес проводять в закритій герметичній ємкості без перемішування при температурі 80-85°C, приводить до утворення незмішуваних шарів, до того ж, у верхньому шарі міститься ізовалеріанова кислота і ментол, у нижньому - соляна кислота. Вода, що утворюється в ході реакції, виводиться у нижній шар. При нагріванні до 80-85°C соляна кислота насичує реакційну масу хлористим воднем, утворюється тиск парів, що дозволяє підтримувати високу концентрацію хлористого водню та максимально використовувати його каталітичні властивості.

Спосіб одержання лікарського препарату валідол реалізується таким чином. У ємкість у необхідній кількості завантажують вихідні компоненти: ізовалеріанову кислоту, ментол, соляну кислоту, герметично закривають, нагрівають до 80-85°C і витримують при цій температурі протягом 24 годин. Після закінчення реакції етерифікації масу охолоджують до 20-30°C, відділяють нижній шар -

відпрацьовану соляну кислоту. Потім в масу додають розчин їдкого натру, перемішують протягом 10 хвилин, відстоюють 20 хвилин після лужної обробки, двічі промивають водою: при першій промивці - перемішують протягом 10 хвилин, відстоюють протягом 20 хвилин, при другій - перемішують протягом 10 хвилин, відстоюють 40 хвилин. Потім здійснюють вакуумперегонку при залишковому тиску 10-12°мм.°рт.ст. і температурі парів 112-134°С або обробку активованим вугіллям та

сушку безводним сірчанокислим натром протягом 12 годин. У виробничих умовах способом, що був описаний, було одержано валідол. Параметри процесу та результати аналізу зведені в таблиці, яка свідчить про те, що мінімальну кількість домішок - менш ніж 1% - досягнуто при застосуванні як каталізатор соляної кислоти та здійсненні процесу в герметичній ємності при надмірному тиску 0,25-0,35 атм. Одержаний валідол відповідає вимогам ФС 42-3006-93.

№ пп	Компоненти завантаження, кг				Температура, °С	Надмірний тиск, атм.	Час, год	Аналізи ГРХ%				
	ІВК	ментол	36% соляна к-та	70% сірчана к-та				менти 1, 2, 3	н.д.	сума домішок	ментол	МЕІВК
Базовий	102	200	-	29,4	82	-	24	3,2	0,1	3,3	20,0	76,7
1	25,5	50	15	-	80	-	18	0,14	0,93	1,07	27,6	71,33
2	102	200	64	-	85	0,25	24	0,07	0,66	0,73	24,0	75,27
3	102	200	60	-	82	0,35	20	0,12	0,75	0,87	25,2	73,93
4	102	200	50	-	82	0,3	24	0,08	0,56	0,64	26,8	72,56

Умовні позначення: ІВК - ізовалеріанова кислота; н. д. - невизначені домішки; МЕІВК - ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22