



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42854 (13) C2

(51) 7 A61K31/215, A61P9/08, A61P25/20,
C07C69/24МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕДАТИВНОЇ ТА РЕФЛЕКТОРНОЇ СУДИНОРОЗ-
ШИРЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

(21) 98052657

(22) 21.05.1998

(24) 15.11.2001

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Шуляківська Катерина Борисівна, Жебровська
Філя Іванівна, Юр'єв В'ячеслав Якович(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФА-
РМАК", UA(56) Швицер Ю. Производство химико-фармацев-
тических и технико-химических препаратов. - М.-
Л.: Московская редакция химической литературы,
1934. - С. 209-211.

UA, 20643, A, 05.08.1997

(57) Спосіб одержання лікарського засобу седати-
вної та рефлекторної судинорозширювальної дії
шляхом етерифікації ізовалеріанової кислоти мен-
толом в присутності каталізатора, який **відрізня-**
ється тим, що як каталізатор використовують пі-
росульфат натрію, як водопоглинальний агент -
безводну сірчанокислу мідь, процес етерифікації
проводять протягом не менше 27 годин, суміш ка-
талізатора та кристалогідрату сірчанокислої міді
відфільтровують та регенерують, готовий продукт
промивають 4%-ним розчином гідроксиду натрію,
очищеною водою та обробляють активованим ву-
гіллям при температурі $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної
промисловості, зокрема до способів одержання лі-
карського засобу седативної та рефлекторної су-
динорозширювальної дії, що являє собою розчин
ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кис-
лоти у співвідношенні ментолу до ментилового
ефіру ізовалеріанової кислоти = 25-30% : 68,5-
75,0%. Препарат відомий під назвами Ментилізо-
валерат, Ментовал, Ментавалол, "Валідол", Ва-
лол, Валофін (далі за текстом використовується
торгова назва "Валідол").

Практично всі відомі способи одержання "Ва-
лідолу" зводяться до одержання ментилового ефі-
ру ізовалеріанової кислоти з подальшим розчи-
ненням в ньому ментолу і, поряд з іншими недо-
ліками, мають один спільний: не дозволяють ефек-
тивно використовувати цінну природну сировину -
ментол.

Класичним способом одержання ментилового
ефіру ізовалеріанової кислоти є спосіб Fisher-
Speier, згідно якому останній одержують етерифі-
кацією ізовалеріанової кислоти з використанням
сірчаної кислоти як каталізатора етерифікації [1].
Ефір, одержаний згідно способу [1], має значний
відсоток домішок, низький вихід, забарвлений.

Спосіб Руле та модифікації цього способу пе-
редбачають одержання ментилового ефіру ізова-
леріанової кислоти взаємодією хлорангідриду ізо-
валеріанової кислоти з ментолом [2] з використан-
ням високотоксичних розчинників (бензол, піри-
дин). Крім того, вищевказані модифіковані способи
не передбачають виділення хлорангідриду з реак-

ційної маси. Недоліки способу та його модифіка-
цій - низька якість ефіру, використання великої кі-
лькості токсичних допоміжних речовин, економічно
малоєфективний, супроводжуються одержанням
значної кількості відходів, що не утилізуються.

Відомий також спосіб одержання ментилового
ефіру ізовалеріанової кислоти еквімолярних кіль-
костей ментолу і ізовалеріанової кислоти з викори-
станням газоподібного хлористого водню як ката-
лізатора [3]. Спосіб вимагає апаратного оформ-
лення, екологічно нечистий.

Для одержання саме "Валідолу" необхідно
розчинити в ментоловому ефірі ізовалеріанової
кислоти ментол в відсотковому співвідношенні ме-
нтол : ефір = 25 : 30% : 68,5 : 75%.

Відомий спосіб одержання "Валідолу" етери-
фікацією ізовалеріанової кислоти ментолом з ви-
користанням як каталізатора 70% сірчаної кисло-
ти [4]. Недоліками способу є низька якість "Валідо-
лу" (близько 8% домішок).

Найбільш близьким до способу, що пропону-
ється, є спосіб одержання "Валідолу" етерифікаці-
єю ізовалеріанової кислоти ментолом з викорис-
танням як каталізатора суміші кислого сірчанокис-
лого натрію і хлористого водню, одержаної безпо-
середньо в етерифікаторі взаємодією концентро-
ваної сірчаної кислоти з хлористим натрієм [5],
здійснюваний наступним шляхом: суміш ментолу,
ізовалеріанової кислоти, хлористого натрію сірча-
ної кислоти перемішують при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ протягом
20-21 години. Одержаний технічний "Валідол" від-
діляють від твердого каталізатора розчиненням

останнього в воді, шари ділять, "Валідольний" шар промивають водою, 7% розчином їдкого натру і знову водою. Промитий до нейтральної реакції технічний "Валідол" переганяють при 10-15 мм рт.ст., перегнаний "Валідол" промивають очищеною водою, вологий "Валідол" після відстоювання відділяють і повертають у виробництво, товарний "Валідол" фасують. Спосіб дозволяє одержати "Валідол" високої якості (загальна кількість домішок не більше 1%) при високому ступені використання ментолу.

Для невеликих прототипів можна віднести необхідність очистки технічного "Валідолу" перегонкою його в вакуумі з метою одержання безбарвного продукту.

В основу винаходу поставлене завдання розробки промислового способу одержання "Валідолу", який за рахунок умов етерифікації ізовалеріанової кислоти ментолом, сукупності і послідовності операцій по виділенню "Валідолу", дозволив би одержати цільовий продукт високої якості, що має заданий рівень і спектр специфічної активності, з одночасним спрощенням технології за рахунок вилучення вакуум-перегонки.

Поставлене завдання вирішується тим, що лікарський засіб седативної та рефлекторної судинорозширювальної дії одержують етерифікацією ізовалеріанової кислоти ментолом з використанням як каталізатора піросульфату натрію, як водопоглинаючого агента - безводну сірчанокислоту мідь, процес етерифікації проводять протягом не менше 27 годин, суміш каталізатора та кристалогідрату сірчанокислої міді відфільтровують та регенерують, готовий продукт промивають 4% розчином їдкого натру, очищеною водою та обробляють активованим вугіллем при температурі $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Технічний результат, що досягається здійсненням винаходу, полягає в одержанні "Валідолу" високої якості при зменшенні кількості технологічних операцій за рахунок виключення вакуумної перегонки.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Суміш ментолу, ізовалеріанової кислоти і піросульфату натрію перемішують при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ протягом 7 годин. Реакційну масу охолоджують до 60°C і загрузають обезвожену сірчанокислоту мідь. Суміш перемішують при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ протягом 20-26 годин, каталізатор відфільтровують і регенерують прокалюванням в муфелі при $350^{\circ}\text{--}380^{\circ}\text{C}$. "Валідол" промивають водою, 4% розчином їдкого натру, водою і, під кінець, очищеною водою (в зазначеній послідовності).

Відмитий до відповідності пробі на залишкову кислотність "Валідол" обробляють активованим вугіллем протягом 30 хвилин при $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$. Одержують "Валідол" з загальною кількістю домішок 0,4:0,6%, безбарвний, з характерним запахом ментолу.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

Приклад 1

В етерифікатор з мішалкою, зворотним холодильником і термометром загрузають 100 кг ментолу, 51 кг ізовалеріанової кислоти і 15 кг піросульфату натрію. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій

температурі протягом 7 годин, після чого охолоджують до 60°C і загрузають 10 кг обезвоженої сірчанокислої міді. Реакційну масу знову нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій температурі ще 24 години.

По закінченні витримки реакційну масу охолоджують до кімнатної температури. Каталізатор разом з кристалогідратом сірчанокислої міді, що утворився внаслідок реакції, відфільтровують на нутч-фільтрі і предають на регенерацію прокалюванням в муфелі при $350^{\circ}\text{--}380^{\circ}\text{C}$.

"Валідол" промивають на ділильній воронці теплою ($45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) водою (2 рази по 100 л), 100 л 4% розчину їдкого натру, знову 3 рази по 100 л теплої ($45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) води і, під кінець, 2 рази по 100 л очищеної води, після чого роблять пробу на відповідність "Валідолу" показнику "кислотність".

"Валідол", у якого вказаний показник відповідає регламентованому значенню, обробляють на протязі 30 хвилин при температурі $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 3 кг активованого вугілля. Відфільтрований від активованого вугілля "Валідол" відстоюють протягом 10 годин і відділяють зволожений "Валідол". Одержують 133 кг "Валідолу", в якому міститься:

ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти - 71%,

ментолу - 28,5%,

загальна кількість домішок - 0,5%.

Приклад 2

В етерифікатор з мішалкою, зворотним холодильником і термометром загрузають 100 кг ментолу, 51 кг ізовалеріанової кислоти і 15 кг піросульфату натрію. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій температурі протягом 7 годин, після чого охолоджують до 60°C і загрузають 10 кг обезвоженої сірчанокислої міді. Реакційну масу знову нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій температурі ще 20 годин.

Далі, як описано в прикладі 1.

Одержують 132,5 кг товарного "Валідолу", в якому міститься:

ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти - 70%,

ментолу - 29,6%,

загальна кількість домішок - 0,4%.

Приклад 3

В етерифікатор з мішалкою, зворотним холодильником і термометром загрузають 100 кг ментолу, 51 кг ізовалеріанової кислоти і 15 кг піросульфату натрію. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій температурі протягом 7 годин, після чого охолоджують до 60°C і загрузають 10 кг обезвоженої сірчанокислої міді. Реакційну масу знову нагрівають при перемішуванні до $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ і витримують при цій температурі ще 26 годин.

Далі, як в прикладі 1.

Одержують 135 кг товарного "Валідолу", в якому міститься:

ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти - 72%,

ментолу - 27,4%,

загальна кількість домішок - 0,6%.

Порівнювальний аналіз способу, що пропонується, і способу-прототипу

Прототип	Спосіб, що пропонується
1. Загрузка (ментол, ізовалеріанова кислота, натрій хлористий, сірчана кислота)	1. Загрузка (ментол, ізовалеріанова кислота, піросульфат натрію)
2. Витримка протягом 2-21 години при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$	2. Витримка протягом 7 годин при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$
3. Охолодження реакційної маси до 60°C	3. Охолодження реакційної маси до 60°C і загрузка обезвоженої сірчаною кислотою міді
4. Загрузка води і розчинення кислого сірчаною кислотою натрію	4. Витримка протягом 2:26 годин при $80^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$
5. Ділення шарів	5. Охолодження реакційної маси і фільтрація від каталізатора
6. Промивка технічного "Валідолу": водою (2 рази) 7% розчином їдкого натру (1 раз) водою (2 рази)	6. Промивка "Валідолу": водою (2 рази) 4% розчином їдкого натру (1 раз) водою (2 рази)
7. Вакуумна перегонка технічного "Валідолу"	7. Обробка "Валідолу" активованим вугіллям
8. Промивка перегнанного "Валідолу" очищеною водою (2 рази)	8. Фільтрація від активованого вугілля
9. Відстоювання і відділення шару зволоженого "Валідолу"	9. Відстоювання і відділення шару зволоженого "Валідолу"

Сукупність і послідовність операцій процесу, що пропонується, значення режимів і параметрів, що пропонуються, а також співвідношення реагентів і допоміжних речовин є достатніми і необхідними для досягнення поставленої в винаході мети.

Вибір каталізатора етерифікації визначався експериментально. Використання як каталізатора піросульфату натрію разом з водопоглинаючим реагентом (безводною сірчаною кислотою міддю) дозволяє змістити рівноважну реакцію етерифікації в бік одержання ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти в кількості, що відповідає рецептурному складу "Валідолу", при цьому зводиться до мінімуму проходження побічних реакцій внутрішньо-молекулярної дегідратації.

Тривалість процесу етерифікації (27:33 години) достатня для того, щоб одержати розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти, що відповідає визначеному складу "Валідолу".

Вибір температури етерифікації обумовлений наступними факторами: зниження температури призводить до різкого уповільнення процесу, збільшення - призводить до зростання домішок (ментенів) в "Валідолі".

Промивка "Валідолу" теплою ($45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) водою, а також промивка 4% розчином їдкого натру, має метою відмивку "Валідолу" від ізовалеріанової кислоти, що не вступила в реакцію етерифікації і враховує низьку розчинність останньої в холодній воді.

Обробка "Валідолу" активованим вугіллям при $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ дозволяє одержати практично безбарвний продукт без розгонки в вакуумі.

Спосіб, що пропонується, дозволяє одержати "Валідол" високої якості при спрощенні технологічного процесу.

Джерела інформації

1. Ber., 1895, Bd. 28, s. 3252.
2. Ber., 1884, Bd. 17, s. 2544; Ber., 1886, Bd. 19, s. 327; Ann., 1898, Bd. 301, s. 95.
3. Швіцер Ю. Производство химико-фармацевтических и технико-химических препаратов. - М.-Л., 1934, 490 с. Німецький пат. 80711.
4. Промисловий регламент виробництва "Валідолу" ВАР "Фармак" ПР 64-00481198-97.
5. Пат. 20643А (Україна) – прототип.

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

Підписано до друку _____ 2002 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