

258560



258560

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE AÑOS a favor de  
THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, Entidad norteamericana  
residente en 17, Eaton Avenue - NORWICH, New York -

por

"METODO DE PREPARACION DE ACIDO ACETIL SALICILICO"

Inventor: Robert TARR EDMUNDS, de nacionalidad norteamericana.

Prioridad norteamericana N° 819 236 de 10 Junio 1959.

---

258560



Esta invención se relaciona con ácido acetil salicílico y su finalidad es la de proporcionar un método mejorado de preparación del mismo.

5 Durante muchos años el método ordinariamente empleado para preparar ácido acetil salicílico con un grado de pureza que sea aceptable a efectos farmacéuticos y en forma que se preste a la fácil presentación en forma de tabletas implicaba una serie múltiple de fases engorrosas y costosas. En ese método se ponían en reacción el ácido salicílico y el anhídrido acético a una elevada temperatura, cristalizándose  
10 el producto de la reacción mediante un enfriamiento controlado de tal manera que la mayor cantidad posible del producto final recuperado se hallase en la deseada forma cristalina más adaptada para su presentación en tabletas. Luego se filtraba el producto final, se lavaba y secaba, pero frecuentemente era necesario recurrir a la recristalización para  
15 obtener la deseada forma cristalina del producto final y para liberarla de impurezas. El filtrado que se producía en este proceso era destilado para obtener cantidades adicionales del producto final y también para recuperar los disolventes y reactivos no reaccionados para su recicló.

20 Se ha descubierto ya la posibilidad de preparar ácido acetil salicílico mediante un procedimiento grandemente simplificado que permite una reducción muy considerable en el costo del mismo, constituyendo un aspecto particular de mi invención el hecho de que el ácido acetil salicílico producido mediante ella es no solo sustancialmente pura (es decir U.S.P.) sino que además se presenta en forma de los deseados cristales  
25 a manera de agujas que con tanta facilidad se prestan a la formación de tabletas.

30 El ácido acetil salicílico se prepara de acuerdo con mi invención mezclando ácido salicílico con un exceso gramo-molecular de anhídrido acético en un recipiente cerrado y se eleva la temperatura de la mezcla a unos 87°C.

258560



La mezcla de la reacción es destilada con agitación a elevada temperatura y bajo reducida presión. En la realización de esta destilación, la presión de la vasija de la reacción se reduce primeramente a unos 170 mm de mercurio absolutos, reduciéndose más aún luego en forma gradual hasta unos 90 mm de mercurio absolutos.

La producción relativa de ácido acetil salicílico supera el 90% de la teórica. Este ácido acetil salicílico es de caracter uniforme, de calidad U.S.P. (United States Pharmacopeia) y facilmente convertible en tabletas. La recuperación de disolventes y reagentes sin reaccionar para su reciclo se efectúa facilmente y en cantidades del 95% o superiores.

El ácido salicílico y el anhídrido acético pueden ponerse en reacción y la destilación de la mezcla reactiva bajo reducida presión para recuperar líquidos y asegurar un producto cristalino puede llevarse a cabo en forma conveniente y satisfactoria en aparatos tales como mezcladoras de acero inoxidable o forrados de vidrio, molinos de bolas y similares, equipados con dispositivos para agitar la mezcla en reacción. Yo prefiero utilizar actualmente una secadora mezcladora cónica, con camisa del tipo actualmente disponible en el mercado, si bien pueden utilizarse otros aparatos análogos adaptados para producir agitación, calor y dotados de elementos para la recuperación de los líquidos.

En la práctica de mi invención, el método que corrientemente se prefiere consiste en mezclar anhídrido acético y ácido salicílico en una proporción tal que el anhídrido se halle presente en un exceso gramo-molecular del 2 al 20%, en una secadora - mezcladora cónica con camisa forrada de vidrio y de cinco pies cúbicos de capacidad, que pueda girar sobre su eje central. Para mayor ventaja puede añadirse un diluyente tal como el ácido acético. La mezcla en reacción es calentada a través de la camisa de la secadora-mezcladora con la introducción de vapor de agua, agua caliente u otro medio adecuado de transferencia de calor a unos 85°-95°C. Seguidamente se reduce la presión dentro de la vasija de reacción median-

258560



5 te evacuación para producir un vacío parcial al tiempo que se mantiene en la camisa una temperatura de 90° a 95°C. La presión interna se reduce inicialmente a unos 160 a 180 mm de mercurio absolutos decreciéndose gradualmente hasta que cesa la destilación de líquidos. La destilación se ha completado cuando la presión alcanza unos 80 a 100 mm. El período de tiempo es de unas 5 a 7 horas. Para la completa separación de vapores puede reducirse más aún la presión. El residuo cristalino es fácilmente separado del reactor mediante volteo.

10 A fin de que mi invención pueda ser más fácilmente apreciada y comprendida por los especialistas, se ofrece el siguiente ejemplo específico de la misma.

EJEMPLO

15 Se carga una secadora - mezcladora cónica provista de camisa forrada de vidrio y de cinco pies cúbicos de capacidad, adaptada para la destilación al vacío, con 69 libras de ácido salicílico, 56 libras de anhídrido acético y 25 libras de ácido acético. Se pone en marcha el motor para girar la mezcladora alrededor de su eje horizontal y se pone en circulación a través de la camisa por medio de una bomba de agua a una temperatura de 90° a 91°C. Al cabo de hora y media aproximadamente, 20 la temperatura interna de la mezcladora alcanza 87°C. Se aplica un vacío para producir una presión interna de 170 mm de mercurio absolutos. Esta presión es disminuida solo ligeramente durante la primera hora, pasada la cual se reduce a 110 mm absolutos de mercurio. Durante la siguiente hora se baja la presión a 30 mm absolutos de mercurio, manteniéndose así durante tres horas más. La destilación medible es sustancialmente completada a una presión absoluta de 90 mm de mercurio. La temperatura del agua presente en la camisa de la secadora-mezcladora se mantiene a 90-91°C. Al completarse la operación, se aligera el vacío parcial y al abrirse la secadora-mezcladora se vuelca el material libremente sobre una bandeja. Se obtiene una producción de 82 1/2 libras 25 30

258560



(92% de la teórica). Los líquidos recuperados por destilación consisten principalmente en ácido acético y una pequeña cantidad de anhídrido acético y pesan 57 1/2 libras (95% de la recuperación teórica). El producto pasa las pruebas de la U.S.P. para el ácido acetil salicílico y es fácilmente convertible en tabletas.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de ácido acetil salicílico caracterizado por la reacción de ácido salicílico con anhídrido acético y la recuperación del producto de la reacción en forma cristalina sustancialmente pura y a modo de agujas, porque comprende: la mezcla de ácido salicílico con un exceso gramo-molecular de anhídrido acético en una vasija cerrada; elevación de la temperatura de dicha mezcla a unos 87°C; reducción de la presión en dicha vasija a unos 170 mm absolutos de mercurio; y ulterior sujeción de la mezcla de reacción a destilación mediante la gradual reducción de la presión en dicha vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura.

2. Método según la reivindicación 1 caracterizado porque el producto es sustancialmente puro y articular y porque comprende: la mezcla de ácido salicílico, un exceso gramo-molecular de anhídrido acético y un diluyente destilable inerte en un recipiente cerrado; elevación de la temperatura de dicha mezcla a unos 87°C; reducción de la presión en dicha vasija a unos 170mm absolutos de mercurio; y ulterior sujeción de la mezcla de reacción a destilación mediante la gradual reducción de la presión en dicha vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura.

3. Método según la reivindicación 2 caracterizado porque comprende: la mezcla de ácido salicílico con un 2 a un 20% de exceso gramo-molecular de anhídrido acético en un recipiente cerrado; elevación de la temperatura de dicha mezcla a unos 87°C; reducción de la

258560



5 presión en dicha vasija a unos 170 mm absolutos de mercurio; y ulterior sujeción de la mezcla de reacción a destilación mediante la gradual reducción de la presión en dicha vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura.

10 4. Método según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende: la mezcla de ácido salicílico, un exceso gramomolecular de anhídrido acético y ácido acético en una vasija cerrada; elevación de la temperatura de dicha mezcla a unos 87°C; reducción de la presión en dicha vasija a unos 170 mm absolutos de mercurio; y ulterior sujeción de la mezcla de reacción a destilación mediante la gradual reducción de la presión en dicha vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura.

15 5. Método según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende: la mezcla de ácido salicílico con un exceso gramomolecular de anhídrido acético en una vasija cerrada; aplicación de calor a dicha vasija durante un período de hora y media aproximadamente, de manera que la temperatura de la mezcla en reacción se eleve a unos 87°C; 20 reducción de la presión de dicha vasija a unos 170 mm absolutos de mercurio; y ulterior sujeción de la mezcla en reacción a destilación durante un período de unas cinco horas mediante la gradual reducción de la presión en la vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura.

25 6. Método según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende: la mezcla de ácido salicílico, un exceso gramomolecular de anhídrido acético y ácido acético en una vasija cerrada; aplicación de calor a dicha vasija durante un período de hora y media aproximadamente, de manera que la temperatura de dicha mezcla se eleve a unos 30 87°C; reducción de presión en la vasija a unos 170 mm absolutos de mer-

258560



curio; ulterior sujeción de la mezcla en reacción a destilación durante un período de unas cinco horas mediante la gradual reducción de presión en dicha vasija a unos 110 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se somete la mezcla a agitación y se mantiene a una elevada temperatura; y ulterior extracción de material volátil de la vasija mediante la reducción de la presión en ella existente a unos 30 mm absolutos de mercurio, al tiempo que se mantiene tal reduciãa presión durante un periodo de unas tres horas mientras se conserva la mezcla a una elevada temperatura.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "METODO DE PREPARACION DE ACIDO ACETIL SALICILICO",

Todo conforme se reivindica en la presente Memoria que consta de siete páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid 1 Junio 1960

ALFONSO UNGRIA