

DUŠAN MIJIN¹
MILENA STANKOVIĆ²
SLOBODAN PETROVIĆ^{1,2}
MILORAD BLAGOJEVIĆ¹

¹Tehnološko–metalurški fakultet,
Beograd

²Hemofarm, Vršac

STRUČNI RAD

547.587.11"150"

OSVEŽIMO NAŠA SEĆANJA ACETILSALICILNA KISELINA: STOPEDESETA GODIŠNJICA PRVE SINTEZE

Upotreba acetilsalicilne kiseline datira još iz 4 veka p.n.e., a prva sinteza izvršena je pre skoro 150 godina. U tom periodu veliki broj istraživača radio je na istraživanju dobijanja acetilsalicilne kiseline zbog njenog izuzetno velikog komercijalnog značaja. U radu je data kratka istorija acetilsalicilne kiseline, njena upotreba, način delovanja kao i neželjena dejstva. Takođe su razmatrane osobine, dobijanje (opšte i komercijalno), prečišćavanje i stabilnost acetilsalicilne kiseline.

KRATKA ISTORIJA ACETILSALICILNE KISELINE

Još oko 400 godine p.n.e. Hipokrat je za smanjenje bolova pri porođaju davao čaj od lišća vrbe (*Cortex salicis* ili *salix alba*). To je prva zabeležena upotreba salicilata u cilju smanjenja bolova. Prečasní Edvard Stoun (Edward Stone) je 1763. godine pisao predsedniku Kraljevskog društva, u London, javljajući da je uspešno koristio prah kore bele vrbe za lečenje groznice kod preko 50 pacijenata različite starosti [1,2]. Razvojem organske hemije i posebno sinteze organskih jedinjenja, 1853. je prvi put sintetisana acetilsalicilna kiselina iz salicilne kiseline i acetanhidrida. Ovu sintezu je objavio nemački hemičar Gerhard (Gerhardt) [2, 3], ali je nažalost ova sinteza u potpunosti ignorisana. Kasnije je nemački hemičar Kolbe (Kolbe)[2,4] otkrio efikasan put sinteze salicilne kiseline koji je omogućio industrijsko dobijanje. Tako je salicilna kiselina postala supstanca koja se koristila za lečenje artritisa i kostobolje od 1860. do 1893. Iako je bila veoma efikasna u lečenju, salicilna kiselina je iritirala usta, grlo i stomak (pKa salicilne kiseline ~ 3,0). Da bi se ovo izbeglo, često je davana u obliku natrijumove soli, ali je i so imala ukus koji je izazivao mučninu.

Pre više od 100 godina nemački hemičar, Feliks Hofman (Felix Hoffmann), je pokušao da nađe lek koji će pomoći njegovom ocu u lečenju artritisa jer je upotreba natrijum salicilata za lečenje bila iritirajuća. Proučavajući Gerhardovu sintezu pretpostavio je da će acetilovani oblik salicilne kiseline smanjiti neželjene efekte pri uzimanju supstance i bio je u pravu. 1897. godine acetilsalicilna kiselina je dobijena u hemijski čistom i stabilnom obliku. Iako njegovi poslodavci nisu bili ubeđeni u uspeh, ipak je 1899. acetilsalicilna kiselina registrovana pod trgovačkim imenom Aspirin® od strane Fridriha Bajera (Friedrich Bayer) [2,5].

Adresa autora: D. Mijin, Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, PP 3503, 11120 Beograd, e-mail: kavur@elab.tmf.bg.ac.yu
Rad primljen: Septembar 18, 2002.
Rad prihvaćen: Oktobar 31, 2002.

Naziv Aspirin® danas se koristi kao uobičajen naziv za acetilsalicilnu kiselinu i piše se malim slovima: aspirin. 1930. godine Bajerov patent je istekao i aspirin je postao generički lek.

UPOTREBA ACETILSALICILNE KISELINE

U početku acetilsalicilna kiselina je trebalo da zameni salicilnu kiselinu u ulozi antireumatskog agensa. Kasnije je klasifikovana kao važan analgetik i antipiretik i u raznim oblicima i dozama je postala lek u širokoj kliničkoj upotrebi [6].

Danas se acetilsalicilna kiselina koristi i u [1,6]:

1. prevenciji ateroskleroze i intravaskularne tromboze,
2. primarnoj i sekundarnoj prevenciji miokardijalnog infarkta,
3. lečenju cerebralne apopleksije,
4. lečenju karcinoma debelog creva,
5. lečenju predklampsije,
6. smanjenju demencije,
7. smanjenju katarakte,
8. kontroli dijabetesa.

Acetilsalicilna kiselina se intenzivno koristi i u kombinaciji sa drugim lekovima. Kombinacije sa barbituratima, pirazonolima i drugim agensima pripadaju istoriji. S druge strane, kombinacije acetilsalicilne kiseline sa kofeinom, kodeinom, guafezinom, paracetamolom su i dalje uspešne. Kombinacija acetilsalicilne kiseline sa vitaminom C za lečenje prehlade je takođe od značaja. To je kombinacija u kojoj vitamin C ima ne samo zaštitnu ulogu već takođe ima ulogu u lečenju poremećaja nastalog usled prehlade [6].

Otkriveno je, takođe, da acetilsalicilna kiselina pomaže i u zaštiti biljaka od gljivičnih, bakterijskih i virusnih infekcija [7].

NAČIN DELOVANJA ACETILSALICILNE KISELINE

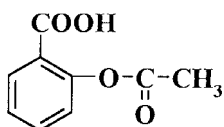
Sedamdesetih godina XX veka britanski farmakolog Džon Vejn (John Vane) je uočio da se pri oštećenju

tkiva oslobađaju prostaglandini. Otkrio je da dve grupe prostaglandina uzrokuju crvenilo i groznicu, uobičajene znake upale. Vejn i saradnici su takođe pokazali da blokiranjem sinteze prostaglandina, acetilsalicilna kiselina sprečava agregaciju krvnih trombocita, početni korak u stvaranju krvnih ugrušaka [2,5].

Danas je poznato da acetilsalicilna kiselina interviše u sintezi prostanoida inhibiranjem ciklooksigenaze COX-1 acilovanjem amino kiseline serina u položaju 529. Stvaranje prostaglandina i tromboksana, endogenih autakoida koji učestvuju u mehanizmima upala i bola, je na taj način inhibirana. COX-2 je manje osetljiva na dejstvo acetilsalicilne kiseline, ali dejstvo ipak postoji. Acetilsalicilna kiselina takođe vrši selektivnu inhibiciju stvaranja tromboksana i relativno povećanje stvaranja prostaciklina što ima anti trombocitni efekat [2,6,8].

OSOBINE ACETILSALICILNE KISELINE

Acetilsalicilna kiselina je u hemijskom smislu o-acetoksobenzoeva kiselina (slika 1). Naziv aspirin je izveden iz ranijeg naziva za salicilnu kiselinu, acidum spiricum [9].

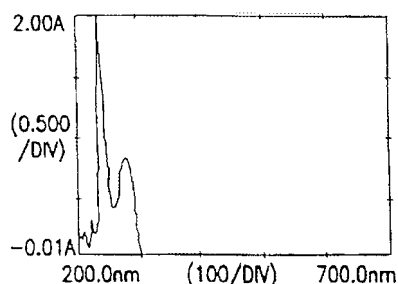


Slika 1. Acetilsalicilna kiselina
Figure 1. Acetylsalicylic acid

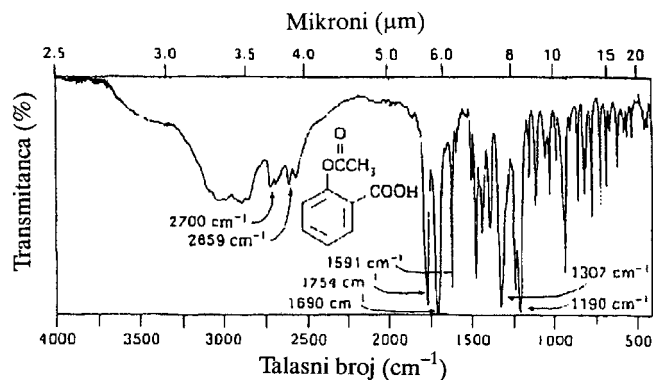
Acetilsalicilna kiselina se javlja u obliku bezbojnih ili belih kristala ili belog kristalnog praha, bez ili skoro bez mirisa. Teško se rastvara u vodi (1g u 300 ml), lako u alkoholu (1g u 5-7 ml), umereno u etru (1g u 10-20 ml etra) i hloroformu (1g u 17 ml) [10].

U literaturi se mogu naći različite vrednosti za temperaturu topljenja acetilsalicilne kiseline: 143°C [11], 128-135°C [12,13], 136°C [14], 143-144°C [4], 135°C [15], 128-137°C [16].

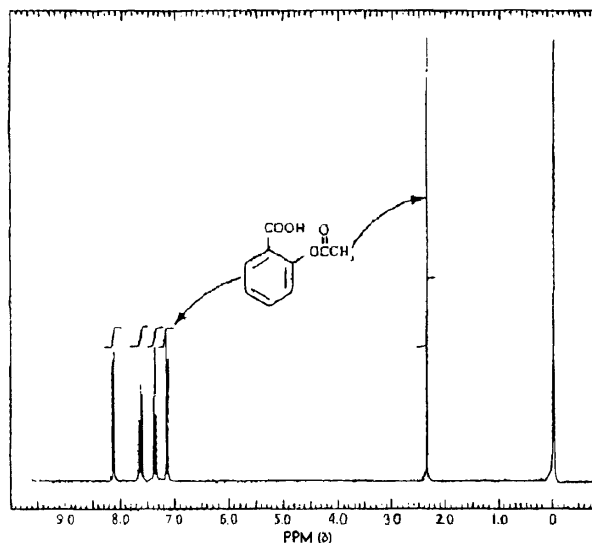
UV spektar acetilsalicilne kiseline pokazuje maksimume na 229 i 277 nm (slika 2). Na slikama 3 i 4 dati su IR i ¹H NMR spektri acetilsalicilne kiseline.



Slika 2. UV spektar acetilsalicilne kiseline
Figure 2. UV spectrum of acetylsalicylic acid



Slika 3. IR spektar acetilsalicilne kiseline
Figure 3. Infrared spectrum of acetylsalicylic acid



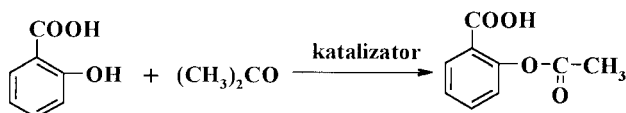
Slika 4. ¹H NMR spektar acetilsalicilne kiseline
Figure 4. ¹H NMR spectrum of acetylsalicylic acid

NEŽELJENI EFEKTI

Aspirin može izazvati iritaciju, gnojenje i krvarenje u stomaku ili gastrointestinalnim organima. Takođe može smanjiti funkciju bubrega, indukovati bronhokonstrikciju kod astmatičara i u retkim slučajevima može izazvati hemoragični udar. Postoji takođe i bojazan da kod dece izaziva opasnu bolest Rejov (Reyes) sindrom, pa se preporučuje davanje nekih drugih lekova. Može izazvati razne poremećaje u krvi kao i smanjiti koncentraciju glukoze u krvi [10].

DOBIJANJE I PROIZVODNJA ACETILSALICILNE KISELINE

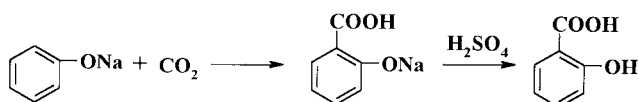
Acetilsalicilna kiselina predstavlja estar salicilne i sirćetne kiseline pri čemu se estarska veza dobija reakcijom OH-grupe salicilne kiseline i COOH-grupe sirćetne kiseline. Klasično izvođenje reakcije esterifikacije ne omogućava odvijanje reakcije do kraja pa se umesto sirćetne kiseline koristi anhidrid sirćetne kiseline, a kao katalizator se koristi sumporna [12,13] ili fosforna kiselina [16] ili se reakcija izvodi u prisustvu piridina [17]. Pri to-



Slika 5. Dobijanje acetilsalicilne kiseline
Figure 5. Preparation of acetylsalicylic acid

me se laboratorijski dobija acetilsalicilna kiselina u prinosu do 93%. Sinteza se odvija tako da se uzima anhidrid sirćetne kiseline u višku i vrši zagrevanje sa katalizatorom uz mešanje (slika 5). Posle hlađenja, izdvojeni kristali se odvajaju i prečišćavaju kristalizacijom [12,13,16,17].

Acetilsalicilna kiselina se dobija komercijalno acetilovanjem salicilne kiseline anhidridom sirćetne kiseline. Salicilna kiselina se industrijski dobija Kolbe-Šmitovom (Kolbe-Schmitt) sintezom iz suvog natrijum-fenoksida u struji ugljen-dioksida na 150–160°C i pritisku od 5 bara što omogućava visok prinos proizvoda (slika 6) [4].



Slika 6. Dobijanje salicilne kiseline
Figure 6. Preparation of salicylic acid

Industrijsko dobijanje acetilsalicilne kiseline se može prikazati šemom 1. Natrijum-fenoksid se dobija dejstvom 50% natrijum-hidroksida na fenol u 1–2 % molskom višku. Anhidrovani natrijum-fenoksid se može dobiti uparavanjem pomoću vakuuma (u autoklavima) ili upotrebom posebne aparature. Zbog boljeg prinosa pri karboksilovanju reakciona masa mora biti fino samlevena pa se obično koristi kombinacija autoklav–mlin. Važno je takođe da ugljen(II)–oksid sadrži što manje kiseonika (< 0,1%) da bi se sprečila promena boje i stvaranje smole. Fenol koji se izdvoji u toku karboksilovanja se izdvaja destilacijom, a čvrsti natrijum-salicilat se rastvara u smeši vode i agensa za dekolorizaciju (aktivni ugalj i sl.). Salicilna kiselina se taloži pomoću sumporne kiseline. Proizvodnja se može izvesti i kontinualno pomoću rastvora anhidrovanog fenoksida u pogodnom

medijumu. Pri tome se mogu koristiti fenol, viši alkoholi, dialkil ketoni, nitrobenzen [4].

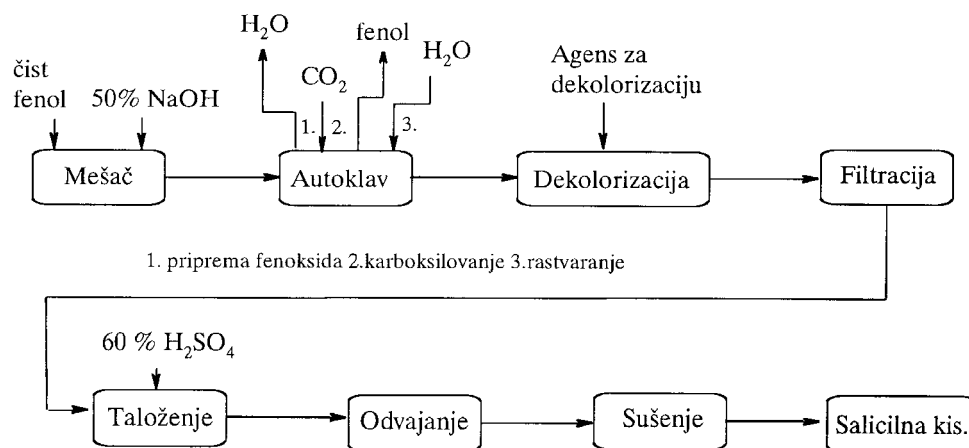
Prvi patentni zapis o dobijanju acetilsalicilne kiseline datira sa samog kraja XIX veka. U njemu F. Hofmann opisuje dobijanje acetilsalicilne kiseline iz salicilne kiseline i acetanhidrida (50% višak) uz zagrevanje. Izdvojena acetilsalicilna kiselina se prečišćava prekrizacijom iz suvog hloraforma [18].

Nešto kasnije, Lederer (Lederer) štiti novi postupak za dobijanje acetilsalicilne kiseline u kojem se sumporna kiselina uvodi kao katalizator [19].

Četvrt veka kasnije, pojavljuje se novi postupak za sintezu acetilsalicilne kiseline koji ima za cilj dobijanje jeftinije i čistije acetilsalicilne kiseline u skoro kvantitativnom prinosu. Navedeno je da se acetilsalicilna kiselina u patentu dobija propuštanjem ketena ($O=C=CH_2$) kroz rastvor salicilne kiseline u etru, do zasićenja. Uparavanjem etra izdvaja se acetilsalicilna kiselina [20,21].

Kako se tvrdi u US 2,248,112 iz 1941. godine, tadašnje komercijalno dobijanje acetilsalicilne kiseline odvijalo se uz prinose od oko 80% i uz veliki višak acetanhidrida. Pronalazač tvrdi da se njegovim postupkom ostvaruje prinos od oko 100% uz čistoću acetilsalicilne kiseline od 99,6 do 100% i temperaturom topljenja od 138°C. Sam postupak proizvodnje obuhvata u osnovi reakciju salicilne kiseline sa acetanhidridom u anhidrovanom benzolu tako da količina vlage u sistemu bude ispod 0,01–0,05% na temperaturi od 80,2°C u toku 6–8 sati (2–5% acetanhidrida u višku). Po završetku reakcije, topla smeša se filtrira i filtrat hladi do oko –10°C radi kristalizacije acetilsalicilne kiseline. Izdvojena acetilsalicilna kiselina se ispira anhidrovanim rastvaračem (benzen) na temperaturi –10 do +5°C i onda suši u vakuumu. Iz rastvarača se uparavanjem može izdvojiti još acetilsalicilne kiseline (još jedna žetva). Važno je da se ne polazi iz salicilne kiseline visoke čistoće što smanjuje troškove proizvodnje i samim tim i cenu proizvoda [22].

Sredinom četrdesetih godina XX veka opisan je interesantan postupak za dobijanje acetilsalicilne kiseline. U radovima koji su prethodili ovom postupku [23,24], utvrđeno je da reakcijom salicilne kiseline i ketena ne



Šema 1. Proizvodnja salicilne kiseline Kolbe-Šmitovom sintezom

Scheme 1. The production of salicylic acid by the Kolbe-Schmitt synthesis

smeša se meša uz zagrevanje u reaktoru oko 1,5 h (85°C). Zatim se smeša hladi uz mešanje i pelcovanje do 15°C. Dobijeni kristali se odvajaju filtracijom i ispiraju glacijalnom sirćetnom kiselinom, a zatim vodom. Posle sušenja se dobijaju kristali acetilsalicilne kiseline koji se mogu upotrebiti za pravljenje tableta acetilsalicilne kiseline. Iz vode od ispiranja se dobija dodatna količina acetilsalicilne kiseline tako da je prinos oko 79,2%.

U drugom stupnju se 53 % filtrata i rastvor od ispiranja, prebacuju u reaktor i ponovo zagrevaju kao u prvom stupnju. Izdvajanjem acetilsalicilne kiseline kao u prvom stupnju ukupan prinos se povećava na 83,5 %.

U trećem stupnju, u kom se koristi ostatak filtrata iz stupnja 1, radi se kao u stupnju 2, osim što je temperatura hlađenja 10°C. Pri tome se dobija acetilsalicilna kiselina koja nije pogodna za tabletiranje i ona se koristi u sledećem stupnju.

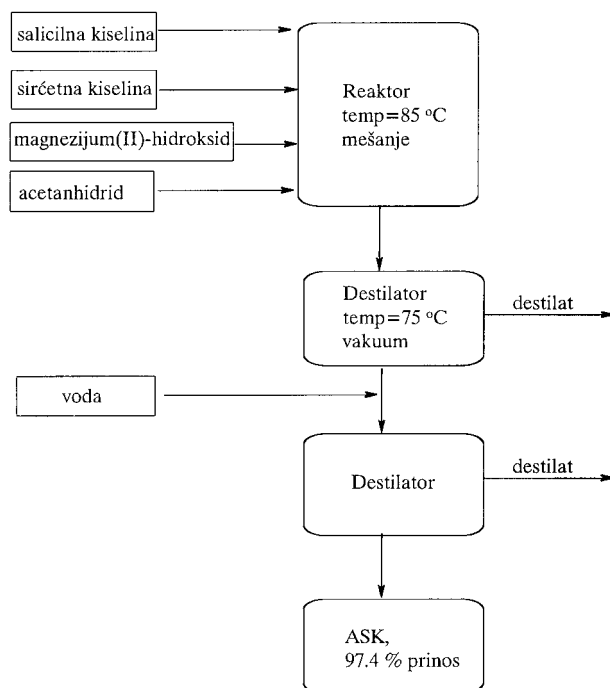
U četvrtom stupnju, kristali iz stupnja 3, preostali filtrat iz stupnja 2, novi acetanhidrid i nova salicilna kiselina se tretiraju kao u stupnju 2. Dobijena acetilsalicilna kiselina se koristi za tabletiranje, a stupnjevi 3 i 4 se ponavljaju još 4 puta, tako da prinos raste na 88%.

U petom stupnju, preostali filtrati iz stupnja 3 se destiluju u vakuumu, pri čemu se dobija smeša acetanhidrida i sirćetne kiseline (3,5 % i 96,5 %) koja se vraća u proces.

U cilju poboljšanja dobijanja acetilsalicilne kiseline, u smislu jednostavnosti postupka, cene, kvaliteta i oblika kristala, zaštićen je postupak GB 897,715 koji obuhvata mešanje salicilne kiseline i acetanhidrida (2–20 % molski višak) u mešaču sušnici uz dodatak inertnog rastvarača kao što je sirćetna kiselina. Posle zagrevanja od 1,4 h do temperature od oko 90°C uz mešanje, smanjenjem pritiska vrši se destilacija uz održavanje temperature. Po završetku vakuum destilacije, dobija se čista acetilsalicilna kiselina (prinos 92 %) [28].

Edmunds (Edmunds) je pronašao postupak za dobijanje acetilsalicilne kiseline koji obuhvata zagrevanje salicilne kiseline sa acetanhidridom (2–80 % molski višak) i direktno destilovanje pod smanjenim pritiskom što omogućava izvođenje reakcije u jednom stupnju, eliminiše filtraciju, pranje i sušenje kristala kao i naknadni rad na prečišćavanju filtrata. Naime, proizvodnja se odvija u koničnom mešaču–destilatoru u koji se pored salicilne kiseline i anhidrida kiseline sipa i inertni rastvarač (sirćetna kiselina, benzen, toluen, ksilen) i reakcija odvija na temperaturi do 90°C. Smanjenjem pritiska vrši se destilacija, a izdvojen rastvarač se može ponovo koristiti. Prinos je kvantitativan, a čistoća kristala spremnih za tabletiranje preko 99,5% [29].

Edmunds je poboljšao svoj postupak za proizvodnju acetilsalicilne kiseline tako što je u reakcionom sistemu uveo katalizator kao što je magnezijum–hidroksid. Reakcija se odvija na nižoj temperaturi (65–85°C), a kao organski rastvarač koristi se sirćetna kiselina. Kao katalizatori mogu se koristiti i druge soli: niki–hidroksid, kalcijum–nitrati i magnezijum–acetat u količini od 25 ppm



Šema 3. Dobijanje acetilsalicilne kiseline prema US 3,373,187
Scheme 3. The production of acetylsalicylic acid by patent US 3,373,187

do 500 ppm. Komercijalni postupak dobijanja prikazan je na šemi 3 [30].

Opisani postupak [30] obuhvata nestehiometrijski odnos reaktanata, uključujući upotrebu rastvarača i reakciono vreme od najmanje 2 sata. Takođe zahteva odvajanje proizvoda uz destilaciju. Upotreba magnezijum–hidroksida dovodi do stvaranja magnezijum–acetata koji izaziva dekompoziciju acetilsalicilne kiseline.

Jedan od najnovijih postupaka za dobijanje acetilsalicilne kiseline [31] obuhvata korišćenje stehiometrijskog odnosa reaktanata (salicilna kiselina i acetanhidrid) uz upotrebu kalcijum–oksida ili cink–oksida. Reakciono vreme je kratko (20 min) i nije potrebno dovoditi toplotu niti koristiti rastvarač. Takođe nema potrebe za odvajanjem krajnjeg proizvoda, ni za destilacijom jer se gradi smeša acetilsalicilne kiseline sa kalcijum– ili cink–acetatom. Nastala smeša se može koristiti direktno za tabletiranje.

Kako se navedena reakcija izvodi u jednom koraku reaktanti se intenzivno mešaju sa kalcijum–oksidom pri čemu temperatura egzotermne reakcije dostigne 60–70°C. Hlađenjem se dobija navedena smeša koja sadrži 70 % m/m acetilsalicilne kiseline i 30 % m/m kalcijum–acetata uz mali procenat slobodne salicilne kiseline (ispod 1%) [31].

PREČIŠĆAVANJE

Nečistoće kod farmaceutskih agenasa predstavljaju nepoželjne hemikalije koje zaostaju zajedno sa aktivnim agensom, ili se grade za vreme formulisanja ili u

toku starenja. Prisustvo nečistoća čak i u malim količinama može uticati na efikasnost i bezbednost farmaceutskog proizvoda.

Nečistoće vezane za aktivni agens se mogu podeliti na:

- organske nečistoće,
- neorganske nečistoće i
- ostatke rastvarača.

Organske nečistoće mogu nastati u toku proizvodnje ili skladištenja. Obuhvataju polazne materijale ili intermedijere, sporedne proizvode, proizvode degradacije, katalizatore. Što se tiče neorganskih nečistoća radi se o nečistoćama koje su retke i one obuhvataju reagensne, katalizatore i teške metale kao i druge materije (npr. aktivni uglj). Od rastvarača treba izbegavati benzen i ugljentetrahlid, dok su sirćetna kiselina, aceton, izopropilalkohol, butanol, etanol i etilacetat prihvatljivi u količini od 50 mg ili manje u toku dnevne doze [32].

Osim opisanih postupaka za dobijanje čiste acetilsalicilne kiseline u literaturi se mogu naći postupci za prečišćavanje acetilsalicilne kiseline kristalizacijom iz drugih rastvarača. Tako je opisan postupak u kome se acetilsalicilna kiselina prečišćava iz acetona, rastvaranjem sirove acetilsalicilne kiseline (koja sadrži zaostale reaktante) u acetonu uz zagrevanje na 53°C u toku 30 min. Nastali rastvor se hladi do 45°C i zatim se polovina acetona uklanja pod sniženim pritiskom pri čemu se izdvaja veći deo acetilsalicilne kiseline. Uvođenjem ugljentetrahlida u nastalu smešu na sobnoj temperaturi uz dalje uklanjanje acetona dobija se čista acetilsalicilna kiselina u ugljentetrahlidu, koja se izdvaja filtracijom, a zatim suši u vakuumu [33].

Kvalitet acetilsalicilne kiseline se može popraviti prekrizacijom iz etanola (90–96%), zagrevanjem acetilsalicilne kiseline u etanolu, filtracijom i hlađenjem. Dobijeni kristali se odvajaju, ispiraju etanolom i suše [34].

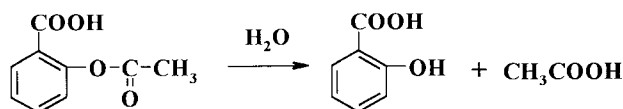
U toku proizvodnje acetilsalicilne kiseline na industrijskom nivou dolazi do stvaranja obojenih nečistoća koje su nepoželjne. Uklanjanje ovih nečistoća se vrši rastvaranjem acetilsalicilne kiseline u metanolu i dodavanjem aktivnog uglja uz zagrevanje (50°C). Posle filtracije i hlađenja filtrata vrši se zasejavanje kristalima acetilsalicilne kiseline. U takav sistem se polako u toku 1 sata dodaje vodeni rastvor ortofosforne kiseline. Zatim se vrši hlađenje, filtracija, ispiranje kristala vodom i sušenje [35].

STABILNOST ACETILSALICILNE KISELINE

Problem koji se javlja pri proizvodnji i skladištenju acetilsalicilne kiseline jeste hidroliza acetilsalicilne kiseline na slobodnu salicilnu kiselinu i sirćetnu kiselinu (slika 9).

U nekim slučajevima sirćetna kiselina koja se stvara pri skladištenju se može detektovati po mirisu i za takav proizvod se može smatrati da je slabog kvaliteta.

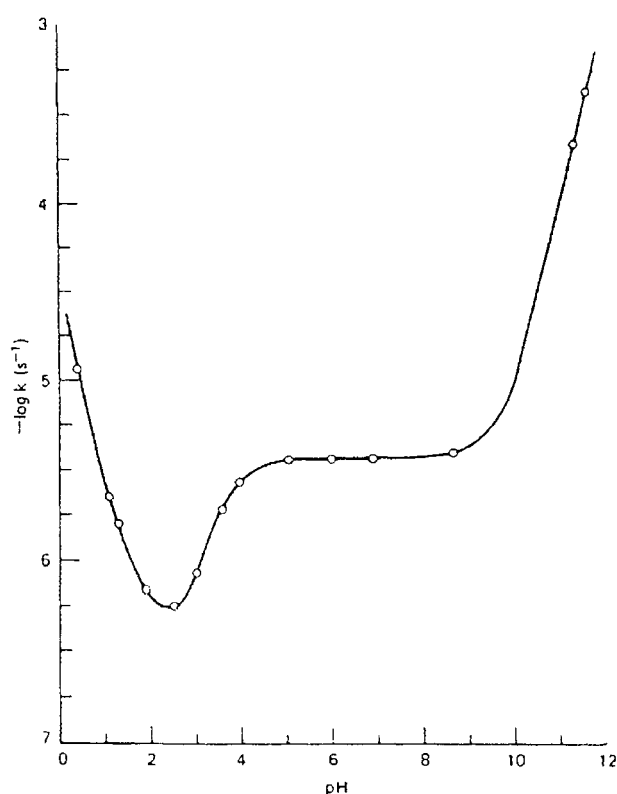
Kao aromatični estar, acetilsalicilna kiselina poseduje dobru odlazeću grupu pa je prema tome relativno nestabilna, kako u pogledu hidrolize tako i pri acilova-



Slika 9. Razgradnja acetilsalicilne kiseline na salicilnu i sirćetnu kiselinu

Figure 9. The decomposition of acetylsalicylic acid to salicylic acid and acetic acid

nju. Zavisnost hidrolize acetilsalicilne kiseline od pH sredine ukazuje na specifičnu bazu i kiselu hidrolizu, dok je izražena sigmoidna kriva rezultat hidrolize anjonskog oblika. Anjonski oblik podleže intramolekulskoj opšte baznoj katalizi (katalitička grupa je karboksilna grupa u o– položaju), pokazujući nezavisnost od pH u oblasti 5–9 (slika 10). Specifična kiselina kataliza se odigrava pri pH < 2, a specifična bazna kataliza pri pH > 9. Maksimalna stabilnost se javlja pri pH 2.5 [36].



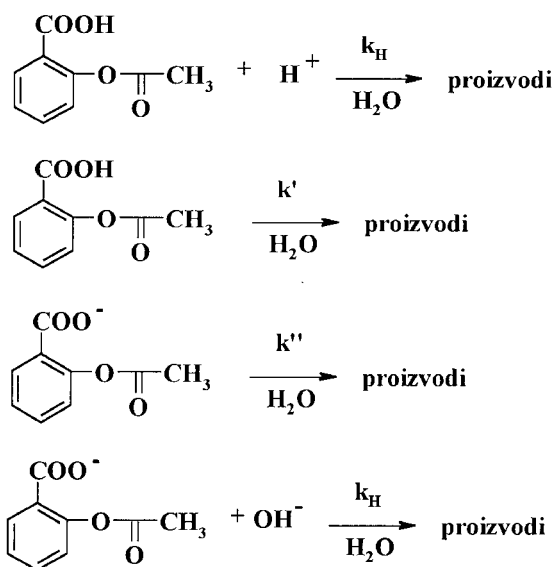
Slika 10. pH profil hidrolize acetilsalicilne kiseline na 25°C

Figure 10. The pH-rate profile for the hydrolysis of aspirin at 25°C

Jonizacija karboksilne grupe (pKa=3,6) u acetilsalicilnoj kiselini utiče na kinetiku i mehanizam hidrolize same acetilsalicilne kiseline. Važne reakcije se pri hidrolizi odigravaju mogu se predstaviti slikom 11.

Ukupna brzina katalizovane reakcije se može predstaviti izrazom:

$$\text{brzina reakcije} = k_H [\text{RCOOH}] [\text{H}^+] + k' [\text{RCOOH}] + k'' [\text{RCOO}^-] + k_{OH} [\text{RCOO}^-] [\text{OH}^-],$$

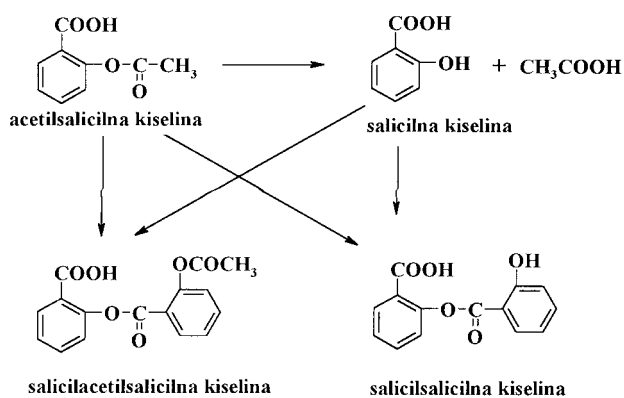


Slika 11. Važne reakcije koje se odigravaju pri hidrolizi acetilsalicilne kiseline

Figure 11. Major reactions in the hydrolysis of acetylsalicylic acid

pri čemu je k_H konstanta drugog reda za specifičnu kiselinu katalizu, k_{OH} je konstanta drugog reda za specifičnu baznu katalizu, a k' i k'' su konstante prvog reda za nejonizovani ($RCOOH$) i jonizovani oblik ($RCOO^-$) acetilsalicilne kiseline [36].

Stabilnost acetilsalicilne kiseline u farmaceutskim formulacijama se povećava smanjenjem kontakta acetilsalicilne kiseline sa vodom, baznim supstancama (npr. karboksilatnim solima) i nukleofilima (npr. aminima i jedinjenjima sa hidroksi inom grupom). Utvrđeno je takođe da koncentracija stearata u čvrstim formulacijama direktno utiče na brzinu razgradnje acetilsalicilne kiseline. Pored uobičajenih proizvoda hidrolize utvrđeno je i prisustvo salicilsalicilne i salicilacetilsalicilne kiseline (slika 12) [36,37].



Slika 12. Struktura proizvoda hidrolize acetilsalicilne kiseline u čvrstim formulacijama

Figure 12. Structures of products formed by acetylsalicylic acid hydrolysis in tablets

ZAKLJUČAK

Acetilsalicilna kiselina, sa aspekta efikasnosti i sigurnosti predstavlja lek koji su koristile i proverile generacije, u proteklih 100 i više godina. Acetilsalicilna kiselina ima višestruko dejstvo u lečenju kao i u prevenciji različitih oboljenja. Zbog značaja acetilsalicilne kiseline velika pažnja je posvećena dobijanju i čistoći. Iako je sinteza same supstance naizgled laka, dobijanje acetilsalicilne kiseline u čistom stanju po farmaceutskim standardima i obliku pogodnom za tabletiranje zaokupljala je i dalje zaokuplja pažnju istraživača i proizvođača. Pitanje stabilnosti acetilsalicilne kiseline i čvrstih formulacija u kojima se koristi je takođe od značaja. Acetilsalicilna kiselina će i u budućnosti predstavljati predmet brojnih istraživanja, posebno hemijskih i farmaceutskih.

ZAHVALNICA

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za Nauku i Tehnologije Republike Srbije i Hemofarm koncernu na finansijskoj pomoći u toku izrade ovoga rada.

LITERATURA

- [1] P. Elwood, The Pharmaceutical J., **266** (2001) 315
- [2] H. Levesque, O.Lafout, Rev.Med.Interne, **21** (2000) 8
- [3] C. Gerhardt, Ann. **87** (1853) 149
- [4] O. Boullard, H. Leblanc, B. Besson, Salicylic acid u Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH Publishers Inc, Wienheim, Vol A23., 1993, str. 477
- [5] K. Flieger, FDA Consumer, **1-2** (1974)
- [6] P. Švec, M. Chalabela, Slovakopharma Revue VIII, **2** (1998) 38
- [7] R. Galetin-Smith, Hemijski-pregled, **32** (3) (1991) 68
- [8] R. Amann, B.A. Peskar, Europ.J.Pharm., **447** (1) (2002) 1
- [9] R.T. Gottesman, D. Chin, Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 2 izd., Vol.17, Interscience publishers, New York, 1968, str. 720
- [10] The Extra Pharmacopoeia, 13 izd., The Pharmaceutical Press, London, 1993, str. 3
- [11] Jugoslovenska farmakopeja, Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja, 5 izd., knjiga 2, 2000, str. 5-6
- [12] Ž. Čeković, Eksperimentalna Organska hemija, Hemijski fakultet, Beograd, 1995, str. 306
- [13] Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4 izd., Longman, London i New York, 1978, str. 831
- [14] Grupa autora, Organikum, Praktikum iz Organske hemije, Naučna knjiga, Beograd, 1972, str. 384
- [15] The Merck index, 12 izd., Merck, Whitehouse Station, 1996, str. 886
- [16] K.L. Williamson, Macroscale and Microscale Organic Experiments, 2nd ed., Houghton Mifflin, Boston, 1994, str. 379
- [17] R. Berendes, W. Gruettefien, DE 386,679 (07.04.1921) (Farbenfabriken)
- [18] F. Hoffmann, US 644,077 (27.02.1900) (Farben Fabriken)
- [19] L. Lederer, US 671,769 (09.04.1901)
- [20] D.A. Nightingale, GB 237,574 (22.06.1925) (Ketoid Company)
- [21] D.A. Nightingale, US 1, 604,472 (26.10.1926) (Ketoid Company)

- [22] C.A. Neustein, US 1,248,112 (08.07.1941) (Miller Chemical Waks)
- [23] F.O. Rice, J. Greenberg, C.E. Waters, R.E. Vollrath, *J.Am.Chem.Soc.*, **56** (1934) 1760
- [24] C.D. Hurd, J.W. Williams, *J.Am.Chem.Soc.*, **58** (1936) 962
- [25] H. Soral, US 2,423,569 (08.07.1947) (Heydon Chemical Corporation)
- [26] J. Konnlet, US 2,731,492 (17.01.1956)
- [27] W. Stoesser, W. Surine, US 2,987,539 (06.06.1961) (Dow Chemical Co.)
- [28] GB 897,715 (16.05.1962) (Norwich Pharmacal Co.)
- [29] R. Edmunds, US 3,235,583 (15.02.1966) (Norwich Pharmacal Co.)
- [30] R. Edmunds, US 3,373,147 (12.03.1968) (Norwich Pharmacal Co.)
- [31] E. Handal-Vega, A. Loupy, J. Manuel, C. Gorgia, US 6,278,014 (20.08.2001) (Manufactures Humberto Buelee Hijos)
- [32] J. Roy, *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, **3** (2) (2002) article 6; (<http://www.aaspharmstech.org>)
- [33] W. Hamer, G. Phillips, US 2,890,240 (09.06.1959) (Monsanto)
- [34] S. Bloch, GB 1,307,333 (21.02.1973) (Chemische Fabrikaubing)
- [35] GB 784,277 (09.10.1954) (Monsanto)
- [36] K.A. Connors, *Aspirin in Drug Stability, Principles, and Practices*, 2 ed., ed J.T.Carsten, Marcel Dekker, New York, 1995, str.221
- [37] R. Williams III, J. Liu, *Europ.J.Pharm.Biopharm.*, **47** (1999) 145

SUMMARY

ACETYLSALICYLIC ACID. INCOMING 150 YEARS OF THE FIRST SYNTHESIS

(Professional paper)

Dušan Mijin¹, Milena Stanković², Slobodan Petrović^{1,2}, Milorad Blagojević¹

¹Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade

²Hemofarm Group, Vršac

Acetylsalicylic acid is one of the most fascinating and versatile drugs known to medicine, as well as one of the oldest. Acetylsalicylic acid is a drug which is safe, with analgetic, antirheumatic, anti-inflammatory, antiplatelet and antithrombotic action. It may be applied not only in clinical practice, but also as prevention. The first known use of an acetylsalicylic acid-like preparation can be traced to ancient Greece. In 1853 Charles Gerhardt published the first synthesis of acetylsalicylic acid. Felix Hoffmann, a chemist for Friedrich Bayer, a German dye company, obtained a patent on acetylsalicylic acid some 40 years later. Bayer coined the name Aspirin for the new product. The 20 in century was the century in which many researchers in many companies tried to improve the synthesis of acetylsalicylic acid not only in terms of yield but also purity. This paper describes the history, use, mechanism of action, synthesis and production, as well as the purification and stability of acetylsalicylic acid.

Key words: Acetylsalicylic acid • Properties • Synthesis • Purification • Stability • Mechanism of action •

Ključne reči: Acetilsalicilna kiselina • Svojstva • Sinteza • Prečišćavanje • Stabilnost • Dejstvo •