



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 798**

(51) Int. Cl.:
C07D 489/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03743676 .3**

(96) Fecha de presentación : **18.02.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1487838**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

(54) Título: **Método y sistema para la separación y purificación de al menos un alcaloide narcótico usando cromatografía preparativa de fase inversa.**

(30) Prioridad: **28.02.2002 US 360321 P**
16.12.2002 US 434597 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(73) Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**
675 McDonnell Boulevard, P.O. Box 5840
St. Louis, Missouri 63134, US

(72) Inventor/es: **Antonini, Enrico, A.**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para la separación y purificación de al menos un alcaloide narcótico usando cromatografía preparativa de fase inversa.

Ámbito de la invención

Esta invención se refiere a un método y sistema para la separación y purificación industriales de al menos un alcaloide narcótico, y más en particular, a un método y sistema para la separación y purificación de al menos un alcaloide narcótico usando cromatografía preparativa de fase inversa.

Antecedentes de la invención

Hasta ahora, el procedimiento más común para separar alcaloides narcóticos, que incluyen morfina, codeína, oripavina, tebaína, papaverina y narcotina (noscapina), es por extracción con disolventes. La separación incluye tanto purificación como también eliminación de color. Los alcaloides narcóticos separados se purifican después por adsorción con carbono y precipitación. Desgraciadamente, el carbono absorbe irreversiblemente alcaloides de interés además de eliminar color y otras sustancias no deseadas. Esto crea una pérdida de rendimiento significativa. Además, también se producirá una pérdida de rendimiento en el líquido sobrenadante en los aislamientos de alcaloides. Típicamente, se requiere un disolvente, tal como etanol, para fomentar la pureza en el precipitado. No obstante, estas adiciones de disolvente a menudo producen pérdida de rendimiento en el líquido sobrenadante que no se recuperan completamente. En algunos casos, se requieren múltiples precipitaciones con el fin de conseguir la pureza deseada. Esto aumenta grandemente la complejidad del procedimiento puesto que las corrientes de líquido sobrenadante deben ser recicladas para recuperación. Estas precipitaciones adicionales también requieren usar un gran volumen de alcaloides narcóticos en bruto en el procedimiento con tiempos de ciclo más largos. Además, el procedimiento de precipitación puede ser largo además del tiempo que se requiere algunas veces para calentar y enfriar. También, algunas precipitaciones requieren un tiempo de filtración prolongado debido al tamaño de partículas del alcaloide narcótico que se produce finalmente.

Otros inconvenientes para el actual procedimiento de purificar alcaloides narcóticos con extracción con disolventes, adsorción y precipitación incluyen múltiples operaciones de manejo manual de sólidos para recuperar el alcaloide narcótico. Estas operaciones llevan a mayor exposición del operario a los narcóticos con dependencia asociada en los controles de ingeniería y equipo de protección personal. Esta operación puede ser monótona así como tediosa.

Aunque ha habido modificaciones al procedimiento de precipitación para mejorar tanto la extracción con disolventes como las precipitaciones del alcaloide, aún hay limitaciones puesto que el procedimiento de separación requiere solubilidad significativamente diferente. Mejorar la pureza después de la precipitación reduce a menudo el rendimiento en el líquido sobrenadante.

Un ejemplo específico de este tipo de extracción con disolventes modificada se encuentra en la patente de Estados Unidos n° 6.054.584, expedida a Ma, *et al.*, el 25 de abril de 2000, que describe un procedimiento para extraer sólo morfina de opio donde el opio se disuelve en una solución alcohólica básica. La solución alcohólica básica se filtra después y se separa el alcohol del filtrado para dejar un residuo. El residuo se extrae después con una solución acuosa básica que tiene un pH de al menos 11. La solución acuosa básica se puede filtrar para separar cualquier materia sólida que permanezca después de la etapa de extracción acuosa, y después se agita con una cantidad suficiente de sal para evitar la formación de una emulsión. La solución acuosa básica o filtrado se extrae después con benceno o tolueno. A continuación, el pH del filtrado acuoso básico se ajusta hasta un pH de entre 8,5 a 9,5, lo cual permite que la morfina precipite para recuperación.

Hay varias formas diferentes de conseguir la adsorción además del uso de carbono. Una forma de conseguir la adsorción es mediante intercambio iónico. Aunque esto se hizo tanto con codeína como morfina, tiene la limitación de requerir una baja concentración de alimentación. Esto es debido a la necesidad de usar lavados con pH alto, que puede producir precipitación. Cualquier precipitación puede comprometer potencialmente todo el procedimiento de purificación. Otra desventaja de este planteamiento es que se requiere sal significativa de forma que se requiere otra etapa o de diálisis o de ósmosis inversa para la eliminación de ión.

Todavía otra forma de conseguir la adsorción es mediante interacción polar o adsorción de fase normal. Aunque este método es exitoso, requiere un uso extenso de disolventes orgánicos. Además, aunque los alcaloides se pueden separar uno de otro, se requiere más evaporación.

Aún otra forma de conseguir la adsorción es mediante la separación de alcaloides de otros componentes basada en el tamaño molecular utilizando una membrana. Este método de purificación se limita a separar componentes o más grades o más pequeños. Hay una pérdida de rendimiento debida a las imperfecciones inherentes en la membrana.

Cualquier uso de cromatografía analítica en los alcaloides narcóticos alejaría a un individuo de experiencia normal en la técnica de la enseñanza de usar cromatografía preparativa. A diferencia de la cromatografía preparativa, la cromatografía analítica requiere generalmente la separación completa de cada pico, medido por absorbancia ultravioleta. Esto se consigue cargando una masa de alimentación infinitamente pequeña en la columna y usando un pequeño

diámetro de partículas (a menudo menor que 5 micrómetros) en la fase estacionaria. El pequeño tamaño de partículas genera presiones mucho mayores que las encontradas en la cromatografía preparativa. Estas mayores presiones requieren el uso de equipo de cromatografía muy grande, fuerte y caro que anularía la viabilidad comercial para este procedimiento analítico. El equipamiento también sería muy grande en consideración de que se carga una masa de alimentación infinitamente pequeña en cada carga. En la cromatografía preparativa, el objetivo es recuperar el componente de la alimentación deseado con la pureza requerida. El componente deseado se puede recuperar con impurezas, con tal que las impurezas estén dentro de los límites de especificación. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es suficientemente pequeño para conseguir la separación, pero a menudo es mayor que 10 micrómetros. Esto limita la pérdida de carga generada. También, en la cromatografía preparativa la cantidad máxima de alimentación se carga con el imperativo de conseguir la calidad de producto deseada. Esto permite al producto salir de la columna con una concentración máxima, lo cual minimiza después el tamaño del equipamiento aguas abajo, especialmente cualquier unidad de evaporación o concentración.

Cualquier uso de cromatografía analítica en alcaloides narcóticos alejaría a un individuo de experiencia normal en la técnica de la enseñanza de usar cromatografía preparativa. A diferencia de la cromatografía preparativa, la cromatografía analítica requiere generalmente la separación de picos, medida por absorbancia ultravioleta, puesto que hace extremadamente difícil determinar cuando se eluyen los diferentes alcaloides narcóticos de la columna de cromatografía. Además, en contraste directo con la cromatografía preparativa, la cromatografía analítica prohíbe generalmente la elución de impurezas con cada producto que tenga un pico separado. Igualmente, la relación de carga utilizada con el equipo de cromatografía analítica junto con el pequeño tamaño de partículas del medio de la fase estacionaria caro genera presiones mucho mayores que las encontradas en la cromatografía preparativa. Estas mayores presiones requieren el uso de equipo de cromatografía muy grande, fuerte y caro que anularía la viabilidad comercial para este procedimiento analítico. La presente invención está dirigida a superar uno o más de los problemas expuestos anteriormente. Estas deficiencias e inconvenientes incluyen, pero no se limitan a, pérdida de rendimiento de alcaloide narcótico, tediosas operaciones de manejo manual de sólidos, tal como la carga y descarga de centrifugas o filtros, dependencia de equipo protector por el operario, extensas etapas de procesamiento y múltiples precipitaciones potenciales con el fin de conseguir los requisitos de pureza requeridos.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se crea un método para separar al menos un alcaloide narcótico usando cromatografía preparativa según la reivindicación 1. Este método incluye cargar un medio de la fase estacionaria en una columna cromatográfica, alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica, aplicar al menos una fase móvil a la columna cromatográfica, y recuperar al menos un eluato de alcaloide narcótico de la columna cromatográfica.

En un aspecto, el método incluye alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica que incluye medio de la fase estacionaria. Esto va seguido por aplicar una serie de fases móviles, por ejemplo, tres (3), a la columna cromatográfica. La primera fase móvil es una solución ácida, la solución ácida tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5. Esto permite la recuperación de tres (3) eluatos de alcaloides narcóticos de la columna cromatográfica, que incluyen morfina, codeína y oripavina en secuencia. La segunda fase móvil aplicada a la columna cromatográfica es un primer disolvente, en el que el primer disolvente tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5. Esto proporciona una recuperación de un eluato de tebaína de la columna cromatográfica. La tercera fase móvil aplicada a la columna cromatográfica es un segundo disolvente, y el segundo disolvente tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5. Esto proporciona una recuperación de un eluato de narcotina y un eluato de papaverina de la columna cromatográfica.

En esta invención se describe un sistema para separar al menos un alcaloide narcótico usando cromatografía preparativa. Este sistema incluye una columna cromatográfica preparativa que puede tener convenientemente un diámetro que es al menos 5 centímetros para una capacidad de producción aumentada y que tiene una entrada y una salida. Este sistema también incluye un pistón, que tiene una placa con una cara superior y una cara inferior, y una varilla unida a la cara superior de la placa. Dentro de la columna cromatográfica hay una cámara de fluido hidráulico situada encima de la cara superior de la placa y una cámara del medio situada debajo de la cara inferior de la placa. La placa proporciona separación entre la cámara de fluido hidráulico y la cámara del medio. Hay un mecanismo que aplica presión de fluido para proporcionar fluido a la cámara de fluido hidráulico para mover la placa del pistón hasta abajo y comprimir un medio de la fase estacionaria en la cámara del medio. Después se recibe solución de alcaloide narcótico crudo desde la entrada seguido por al menos una fase móvil que también se recibe por la entrada de la columna cromatográfica, en la que al menos se eluye después un alcaloide narcótico de la salida de la columna cromatográfica.

Hay al menos un mecanismo de válvulas que proporciona un flujo del medio de la fase estacionaria a la entrada de la columna cromatográfica y después elimina fluido durante la compresión del medio de la fase estacionaria, en el que al menos un mecanismo de válvulas, tras la compresión del medio de la fase estacionaria, proporciona después un flujo de una solución de alcaloide narcótico crudo a la entrada de la columna cromatográfica seguido por un flujo de al menos una fase móvil. El al menos un mecanismo de válvulas permite después que al menos un alcaloide narcótico se eluya de la salida de la columna cromatográfica.

Otros aspectos se harán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la siguiente descripción y los dibujos que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos

Para una mejor comprensión de la presente invención, se puede hacer referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La Fig. 1 es un diagrama esquemático de un sistema usado en la presente invención para recuperar un eluato de narcótico a partir de una solución de alcaloide crudo que incluye una columna de cromatografía preparativa, un mecanismo que aplica presión de fluido hidráulico, un mecanismo que aplica líquido, un mecanismo de purga de fluido y un mecanismo que recibe el eluato;

La Fig. 2 es una vista en perspectiva de la columna de cromatografía preparativa de la Fig. 1 para recuperar un eluato de narcótico a partir de una solución de alcaloide crudo asociada con la presente invención;

La Fig. 3 es una vista esquemática de la columna de cromatografía preparativa y el mecanismo de válvulas de la Fig. 1, en la que la columna de cromatografía preparativa acaba de recibir una transferencia de medio de la fase estacionaria y está descargando fluido desde una entrada a la columna de cromatografía preparativa con el mecanismo de purga de fluido;

La Fig. 4 es una vista esquemática de la columna de cromatografía preparativa y el mecanismo de válvulas, según se muestra en la Fig. 3, que está en el proceso de comprimir el medio de la fase estacionaria y está descargando fluido desde una salida a la columna de cromatografía preparativa con el mecanismo de purga de fluido; y

La Fig. 5 es una vista esquemática de una columna de cromatografía preparativa, según se muestra en las Figs. 3 y 4, que está en el proceso de recibir disolvente en la entrada de la columna de cromatografía preparativa y eluir alcaloides narcóticos desde una salida de la columna de cromatografía preparativa.

Descripción detallada de la invención

Con referencia ahora a la Fig. 1, se indica generalmente mediante el número 1 un diagrama esquemático de un sistema usado en la presente invención para recuperar un eluato de narcótico a partir de una solución de alcaloide crudo. Mediante el número 10 se indica generalmente una columna de cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC, en sus siglas en inglés), que tiene una porción superior 8 y una porción inferior 9. La columna de cromatografía preparativa 10, en un sistema ejemplarmente preferido, incluye un diámetro que es al menos alrededor de 5 centímetros. La longitud de la columna de cromatografía preparativa 10 no es crítica para el procedimiento, con una longitud preferida que varía desde alrededor de 5 centímetros hasta alrededor de 100 centímetros, con una longitud más preferida que varía desde alrededor de 20 centímetros hasta alrededor de 30 centímetros. Hay varios suministradores comerciales que pueden construir columnas de cromatografía preparativa de esta naturaleza, incluyendo a Amicon, Inc., que tiene un lugar de negocio en 72 Cherry Hill Drive, Beverly, Massachusetts 01915. Amicon, Inc. es el fabricante de columnas cromatográficas PROCHROM®. Otros fabricantes incluyen TechniKrom, Incorporated, que tiene un lugar de negocio en 1801 Maple Avenue, Evanston, Illinois 60201, entre otros. La presente invención es aplicable a una amplia variedad de columnas de cromatografía líquida preparativa de alta resolución y no se limita a la realización específica detallada en esta solicitud de patente.

Hay un pistón 12 que se puede mover arriba y abajo dentro de la columna de cromatografía preparativa 10. El pistón 12 divide la columna de cromatografía preparativa 10 en dos cámaras dinámicas. Hay una cámara del medio 11 situada debajo del pistón 12 y una cámara de fluido hidráulico 15 situada encima del pistón 12. La circunferencia exterior del pistón 12 funciona como un sello contra la pared interior 14 de la columna de cromatografía preparativa 10. El movimiento del pistón 12 en la columna de cromatografía preparativa 10 es mediante la aplicación de fluido hidráulico, por ejemplo, aceite de calidad comestible, suministrado desde un mecanismo que aplica presión de fluido hidráulico 20.

La presión de fluido hidráulico se suministra a través de un primer conducto hidráulico 16 que está conectado a un conmutador hidráulico 24, que está en comunicación de fluido con la cámara de fluido hidráulico 15 a través de un conducto de fluido hidráulico 22. El otro extremo del primer conducto hidráulico 16 está conectado a una bomba hidráulica 26. La bomba hidráulica 26 recibe fluido desde un depósito hidráulico 28 a través de un segundo conducto hidráulico 18. El conmutador hidráulico 24 permite al fluido hidráulico fluir desde el depósito hidráulico 28 bajo presión de la bomba hidráulica 26 y a través del conducto de fluido hidráulico 22 y a la cámara de fluido hidráulico 15 para mover el pistón 12 hacia abajo. Cuando el conmutador hidráulico 24 se mueve de un golpe en la dirección opuesta, el fluido hidráulico se desvía a través de un tercer conducto hidráulico 32 y vuelve al depósito hidráulico 28.

Hay un mecanismo que aplica líquido 31 para proporcionar: a) al menos una solución de lavado del medio; b) una solución de alcaloide crudo; y c) al menos una fase móvil a la columna de cromatografía preparativa 10. En la realización preferida, hay al menos una (1) solución de lavado del medio y tres (3) fases móviles. No obstante, se puede utilizar un mecanismo 31 que aplica líquido separado para cada solución o fase móvil individual suministrada a la columna de cromatografía preparativa 10. El mecanismo que aplica líquido 31 incluye un depósito de líquido 44 para suministrar un líquido a la columna de cromatografía preparativa 10 a través de un primer conducto de líquido 46 que está conectado en una relación de fluido a una primera válvula de líquido 48, que controla el flujo de líquido desde el depósito de líquido 44. El otro extremo de la primera válvula de líquido 48 está conectado a un segundo

ES 2 312 798 T3

conducto de líquido 47 que está conectado en una relación de fluido a una bomba de líquido 49. La bomba de líquido 49 está conectada a un tercer conducto de líquido 50 que está en relación de fluido con una entrada de fluido 52 para la columna de cromatografía preparativa 10. Un ejemplo ilustrativo y no limitativo de una bomba de líquido 49 es una bomba VARIAN® Prepstar™. VARIAN es una marca registrada federalmente de Varian, Inc., que tiene un lugar de negocios en 3120 Hansen Way, Palo Alto, California 94304-1030. El fluido desde la entrada de fluido 52 se dirige mediante un conducto interno 54 de forma que el líquido fluya directamente debajo del pistón 12 en la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10.

También hay un mecanismo que recibe el eluato 43 que incluye un depósito de eluato 56 para recibir los alcaloides narcóticos eluidos de la columna de cromatografía preparativa 10 a través de un sexto conducto de líquido 80 que está conectado en relación de fluido a un dispositivo de detección de eluato 82. Un ejemplo ilustrativo pero no limitativo de un dispositivo de detección de eluato 82 que puede detectar alcaloides narcóticos específicos a medida que van siendo eluidos de la columna de cromatografía preparativa 10 incluye un espectrómetro de ultravioleta VARIAN® Prostar™.

El dispositivo de detección de eluato 82 está conectado mediante fluido a través de un quinto conducto de fluido 62 a una segunda válvula de líquido 60, que controla el flujo de fluido, por ejemplo, los alcaloides narcóticos eluidos, en el depósito de eluato 56. El otro extremo de la segunda válvula de líquido 60 está conectado a un cuarto conducto de líquido 58, que está conectado en relación de fluido a una salida de fluido 64 para la columna de cromatografía preparativa 10.

Un mecanismo de purga de fluido 39 incluye un conducto de purga de fluido 66 que permite selectivamente al fluido, por ejemplo, gas o líquido, escapar de la columna de cromatografía preparativa 10. El conducto de purga de fluido 66 está conectado a la entrada de fluido 52 de la columna de cromatografía preparativa 10 a través de un primer conducto de fluido 68 que está conectado en relación de fluido con una primera válvula de control de fluido 70, que controla la descarga de fluido, por ejemplo, gas, desde la cámara del medio 11 a través de la parte superior 8 de la columna de cromatografía preparativa 10. El otro extremo de la primera válvula de control de fluido 70 está conectado a un segundo conducto de fluido 72, que está conectado en relación de fluido al conducto de purga de fluido 66 para descargar fluido desde la cámara del medio 11 cuando la primera válvula de control de fluido 70 está activada. Además, el conducto de purga de fluido 66 permite escapar selectivamente al fluido de la cámara del medio 11 a través de la salida de fluido 64 de la columna de cromatografía preparativa 10 a través de un tercer conducto de fluido 74 que está conectado en relación de fluido a una segunda válvula de control de fluido 76, que controla la liberación de fluido desde la cámara del medio 11 a través de la porción inferior 9 de la columna de cromatografía preparativa 10. El otro extremo de la segunda válvula de control de fluido 76 está conectado a un cuarto conducto de fluido 78 que está conectado en relación de fluido al conducto de purga de fluido 66 para descargar fluido desde la cámara del medio 11 cuando la segunda válvula de control de fluido 76 está activada.

Como se muestra en la Fig. 2, la columna de cromatografía preparativa 10 está soportada por una serie de tres (3) soportes laterales 36 que están unidos a la porción superior 8 de la columna de cromatografía preparativa 10. La porción inferior 9 de la columna de cromatografía preparativa 10 está unida a los tres (3) soportes laterales 36 mediante una serie de tres (3) soportes laterales 38. Los tres (3) soportes laterales 36 se pueden montar sobre ruedas 40. Hay preferentemente un manómetro de presión 42 que está situado en la parte superior de la columna de cromatografía preparativa 10 para indicar una cantidad de presión de fluido hidráulico presente en la cámara de fluido hidráulico 15 de la columna de cromatografía preparativa 10 por encima del pistón 12.

Con referencia ahora a la Fig. 3, la primera etapa en el procedimiento es suministrar medio de la fase estacionaria 13 a la columna cromatográfica 10 mediante un embudo de transferencia 34. El medio de la fase estacionaria 13 está preferentemente, pero no necesariamente, suspendido en una solución para formar una suspensión. Esta solución es preferentemente no flotante, de forma que el medio de la fase estacionaria 13 no flotará. Un ejemplo ilustrativo pero no limitativo de este tipo de solución puede incluir acetonitrilo. Otras soluciones que se pueden utilizar pueden incluir agua, metanol, etanol e isopropanol. Preferentemente, hay al menos 0,255 kilogramos de medio de la fase estacionaria 13.

El medio de la fase estacionaria 13 es material hidrófobo. Este medio de la fase estacionaria 13 puede incluir partículas de geles de sílice, óxido de titanio, óxido de circonio y polímero. Las partículas pueden ser o porosas o no porosas con un tamaño de partículas que puede variar preferentemente desde alrededor de 1 micrómetro hasta alrededor de 200 micrómetros, y más preferentemente varían desde alrededor de 20 micrómetros hasta alrededor de 50 micrómetros. Las partículas porosas tienen preferentemente poros en el intervalo de alrededor de 30 Angstroms hasta alrededor de 1.000 Angstroms con una superficie específica que varía preferentemente desde alrededor de 100 metros cuadrados/gramo hasta alrededor de 1.000 metros cuadrados/gramo. El medio de la fase estacionaria 13 puede incluir preferentemente grupos fenilo, grupos ciano o cadenas de carbono (lineales o ramificadas) que tengan dos (2) hasta treinta (30) átomos de carbono unidos en ella. La cromatografía preparativa de fase inversa funciona sobre la base de la hidrofilia y lipofilia con una fase estacionaria no polar y una fase móvil polar. Cuanto mayor sea la naturaleza hidrófoba del grupo fenilo, grupo ciano o cadena de carbono unidos, mayor será la tendencia de la columna de cromatografía preparativa 10 a retener componentes hidrófobos. Por tanto, los compuestos hidrófilos se eluyen más rápidamente de lo que lo hacen los compuestos hidrófobos, eluyéndose primero los componentes hidrófilos más polares.

Una etapa opcional puede incluir la separación de fluido, en esta situación típicamente gas, de la cámara del medio 11 a través de la porción superior 8 de la columna de cromatografía preparativa 10 a través del conducto interno 54 y después fuera de la entrada de fluido 52 a través del primer conducto de fluido 68. El fluido se desplaza después a través de la primera válvula de control de fluido 70 que está en posición abierta y después fuera del conducto de purga de fluido 66 a través del segundo conducto de fluido 72 que está conectado entre la primera válvula de control de fluido 70 y el conducto de purga de fluido 66. No obstante, esta etapa del procedimiento se puede evitar puesto que el medio de la fase estacionaria 13 se debe comprimir tan pronto como sea posible, es decir, en unos pocos segundos, antes de que el medio de la fase estacionaria 13 se deposite de la suspensión con el fin de evitar la creación de vacíos. La creación de vacíos disminuirá la eficiencia de la columna de cromatografía preparativa 10.

La segunda etapa en el procedimiento es comprimir el medio de la fase estacionaria 13 que, preferentemente, pero no necesariamente, está en forma de suspensión, para crear un lecho empaquetado. Esto se lleva a cabo bombeando fluido hidráulico desde el depósito hidráulico 28, como se muestra en la Fig. 1, a través del segundo conducto hidráulico 18 y después a la bomba hidráulica 26. Desde la bomba hidráulica 26, el fluido hidráulico es bombeado fuera del conmutador hidráulico 24 a través del primer conducto hidráulico 16. El conmutador hidráulico 24 se abre entonces, lo que permite fluir al fluido hidráulico, bajo presión, a la cámara de fluido hidráulico 15 de la columna de cromatografía preparativa 10 a través del conducto de entrada hidráulico 22. Esto aplica presión sobre el pistón hidráulico 12 para presionar el medio de la fase estacionaria 13, como se muestra en la Fig. 4. Inicialmente, el pistón hidráulico está en la posición más alta posible de forma que esté disponible el máximo volumen dentro de la cámara del medio 11. Esta aplicación de presión puede variar significativamente y es preferentemente mayor que la contrapresión generada por la fase móvil que pasa a través del lecho empaquetado del medio de la fase estacionaria 13. El fluido, que puede ser gas, disolvente no flotante o ambos, se separa después de la cámara del medio 11 a través de la porción inferior 9 de la columna de cromatografía preparativa 10 desde la salida de fluido 64 a través del tercer conducto de fluido 74. El fluido se desplaza entonces a través de la segunda válvula de control de fluido 76 que está en posición abierta y después fuera del conducto de purga de fluido 66 a través del cuarto conducto de fluido 78 que está conectado entre la segunda válvula de control de fluido 76 y el conducto de purga de fluido 66. Esto tiene como resultado un lecho comprimido del medio de la fase estacionaria 13 con disolvente entre las partículas y dentro de los poros de las partículas.

Con referencia ahora a la Fig. 5, la tercera etapa en el procedimiento es lavar el disolvente de la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10 con una solución ácida. La solución ácida puede incluir virtualmente cualquier ácido débil que tenga un pH que esté en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5. Ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido láctico y ácido tartárico.

Esta solución de lavado del medio, por ejemplo, solución ácida, se puede suministrar a la cámara del medio 11 a través del depósito de líquido 44 desde el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. La solución de lavado del medio se desplaza desde el depósito de líquido 44 por medio del primer conducto de líquido 46 a través de la primera válvula de líquido 48 abierta y después a la bomba de líquido 49 por medio del segundo conducto de líquido 47. Desde la bomba de líquido 49, la solución de lavado del medio fluye a través del tercer conducto de líquido 50 a la entrada de fluido 52 de la columna de cromatografía preparativa 10 y después a la cámara del medio 11 a través del conducto interno 54.

La cuarta etapa en el procedimiento es preparar una solución de alcaloide a partir de fuentes crudas para crear una solución de sal. Este material se mezcla en una solución acuosa que contiene virtualmente cualquier ácido débil que tenga un pH que esté en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5. Ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido láctico y ácido tartárico. Éste es preferentemente un ácido orgánico débil, tal como ácido acético, pero no necesariamente limitado a él, con un pH que esté preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5 y lo más preferentemente un pH que esté desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4. Ácidos más fuertes tales como sulfúrico, clorhídrico y fosfórico pueden presentar un problema puesto que se podría obtener como resultado una degradación de la tebaína presente en la solución de alcaloide crudo. Al igual que con la solución de lavado del medio, esta solución de alcaloide crudo se carga después en la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10 a través del depósito de líquido 44 desde el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. La solución de alcaloide crudo se desplaza desde el depósito de líquido 44 por medio del primer conducto de líquido 46 a través de la primera válvula de líquido 48 abierta y después a la bomba de líquido 49 vía el segundo conducto de líquido 47. Desde la bomba de líquido 49, la solución de alcaloide crudo fluye a través del tercer conducto de líquido 50 a la entrada de fluido 52 de la columna de cromatografía preparativa 10 y después a la cámara del medio 11 a través del conducto interno 54. Puede haber cantidades variables de alcaloide narcótico deseado en la solución de alcaloide crudo, siendo definido el porcentaje de área (% de área) como el área del alcaloide narcótico deseado dividida por el área total de todos los componentes deseados en la solución de alcaloide narcótico crudo. Para una columna de cromatografía preparativa 10 que tenga un diámetro mínimo de 5 centímetros, hay al menos 0,255 gramos de solución de alcaloide narcótico crudo utilizada y preferentemente al menos 6,38 gramos de solución de alcaloide narcótico crudo utilizada y lo más preferentemente al menos 8,50 gramos de solución de alcaloide narcótico crudo utilizada.

Un ejemplo específico, pero no limitativo, es el uso de una solución de alcaloide de fuentes de opio de India crudo. Este ejemplo es el más desafiante puesto que el crudo de India es el menos procesado de todas las materias primas posibles. Se prefiere la adición de un reactivo para aumentar la pureza de la tebaína. Esto se llevó a cabo después de que la solución de alcaloide India crudo esté disuelta y filtrada. Se cree que el reactivo forma un par iónico con las

impurezas ácidas. Son estas impurezas ácidas las que se cree que se emparejan con la tebaína para inhibir la recuperación. Cuando la tebaína está libre de las impurezas ácidas, la pureza de la tebaína casi se duplica con significativamente menos color. El reactivo no afecta a la elución, pureza o recuperación de los otros alcaloides deseados en la alimentación de India crudo. El reactivo preferido es trietilamina, no obstante, pueden ser suficientes otros varios agentes que forman par iónico, incluyendo, pero no limitados a, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, dodecilsulfato sódico, heptanosulfonato sódico y sulfato amónico. La concentración del reactivo en la alimentación puede variar desde 2,0 hasta 2,5 por ciento en volumen. Si el reactivo es menor que 1,8 por ciento en volumen en la alimentación, entonces no se alcanza la pureza de tebaína deseada. Si la concentración de reactivo excede de 2,5 por ciento en volumen, no se perciben beneficios adicionales. También, el pH de la alimentación aumentará típicamente cuanto más reactivo, por ejemplo, trietilamina, se añada. Puesto que el pH deseado de la alimentación es desde alrededor de 3,0 hasta alrededor de 3,5, la concentración de reactivo no debe aumentar el pH de la alimentación por encima o por debajo de este intervalo. Por ejemplo, la concentración de trietilamina debería estar preferentemente en un intervalo de 0,5 hasta 5,0 por ciento en volumen y más preferentemente no ser mucho mayor que 2,5 por ciento en volumen.

La relación de carga, que es la masa de medio de la fase estacionaria 13 dividida por la masa de solución de alcaloide crudo está en un intervalo desde alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:1.000, y preferentemente está en un intervalo desde 1:3 hasta 1:40, estando la relación de carga más preferida en un intervalo desde alrededor de 1:10 hasta 1:30. Esto presenta un marcado contraste con un proceso de cromatografía analítica, donde la relación de carga del medio de la fase estacionaria 13 comprimido a solución de alcaloide crudo está por encima de 1:50.000.

La quinta etapa en el procedimiento es alimentar las diversas fases móviles, por ejemplo, tres (3), a la columna de cromatografía preparativa 10 para recibir los eluatos desde la salida de fluido 64 de la columna de cromatografía preparativa 10. Aunque se prefieren tres (3) fases móviles para una recuperación de seis (6) eluatos de alcaloide narcótico, la presente invención funciona exactamente tan bien con una sola fase móvil y la recuperación de sólo un eluato de alcaloide y todas las diversas combinaciones entre ellas. El volumen de la fase móvil necesario para eluir un alcaloide narcótico dividido por el volumen de la fase móvil retenido por el medio de la fase estacionaria 13 se define en lo sucesivo como el valor adimensional de volumen de eluato, que se puede aplicar a cualquier tamaño de columna de cromatografía preparativa 10.

Con referencia ahora a la Fig. 5, se puede suministrar una fase móvil a la cámara del medio 11 a través del depósito de líquido 44 desde el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. Como con la solución de lavado del medio y la solución de alcaloide crudo, se carga después la fase móvil en la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10. De nuevo, se puede usar el mecanismo que aplica líquido 31 único o se puede usar un mecanismo separado para cada fase móvil. La fase móvil se desplaza desde el depósito de líquido 44 vía el primer conducto de líquido 46 a través de la primera válvula de líquido 48 abierta y después a la bomba de líquido 49 vía el segundo conducto de líquido 47. Desde la bomba de líquido 49, la fase móvil fluye a través del tercer conducto de líquido 50 a la entrada de fluido 52 de la columna de cromatografía preparativa 10 y después a la cámara del medio 11 a través del conducto interno 54. La cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10 contiene el medio de la fase estacionaria 13, que está preferentemente, pero no necesariamente, comprimido y la solución de alcaloide crudo. Los alcaloides se eluyen de la salida de fluido 64 al cuarto conducto de líquido 58 y después a la segunda válvula de líquido 60. Se abre la segunda válvula de líquido 60 de forma que los alcaloides eluidos puedan fluir a un quinto conducto de líquido 62 a través del dispositivo de detección de eluato 82, por ejemplo, un detector de ultravioleta, por ejemplo, espectrómetro, después al depósito de eluato 56 a través del sexto conducto de líquido 80. Hay típicamente al menos un litro de eluato que pasa a través de la columna de cromatografía preparativa 10 en una única carga. Puesto que en el proceso se pierde muy poco de los alcaloides narcóticos, como ejemplo, para una columna de cromatografía preparativa 10 que tenga un diámetro mínimo de 5 centímetros, hay al menos 0,255 gramos de alcaloide narcótico eluido y preferentemente al menos 6,38 gramos de alcaloide narcótico eluido y lo más preferentemente al menos 8,50 gramos de alcaloide narcótico eluido.

La primera fase móvil utilizada es una solución ácida. Ejemplos no limitativos de una solución ácida incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido láctico y ácido tartárico, con un pH que está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5 y lo más preferentemente un pH que sea desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4. Se prefiere un ácido orgánico débil, tal como ácido acético, puesto que otros ácidos más fuertes pueden degradar la tebaína presente en la solución de alcaloide.

El primer alcaloide narcótico que se eluye de la columna de cromatografía preparativa 10 incluye morfina. Una vez que la morfina es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, el eluato de morfina se ajusta a un pH de 8,7 hasta 9,1 con una solución cáustica para precipitar la morfina. Esta morfina precipitada se separa después de la solución cáustica y se lava. La separación se produce mediante cualquier medio tal como el uso de una centrífuga o filtro (no mostrado). Este procedimiento de purificación tiene como resultado un rendimiento relativamente alto. Como se define a lo largo de toda esta solicitud de patente, el rendimiento del alcaloide narcótico es la masa del alcaloide narcótico deseado que se separa dividida por la masa de la solución de alcaloide crudo alimentada a la columna de cromatografía preparativa 10. La solución cáustica incluye preferentemente hidróxido sódico, no obstante, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas, incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico, hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. En la realización preferida está presente hidróxido sódico en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en peso hasta alrededor de 50 por ciento en peso y preferentemente alrededor de 25 por ciento en peso.

ES 2 312 798 T3

Debería tenerse en cuenta que la morfina procedente del opio se puede convertir en codeína. La morfina de Turquía o Australia se puede usar para productos de la morfina. Sólo hay una etapa de cromatografía de codeína para una mezcla de codeína natural y sintetizada. La etapa de reacción empieza deshidratando la morfina. Esto se lleva a cabo añadiendo un disolvente orgánico y calentando para evaporar toda agua. El disolvente orgánico es preferentemente tolueno, no obstante, pueden ser suficientes otros disolventes orgánicos incluyendo acetato de etilo, cloroformo, isobutanol y hexano. Después se prepara una solución de metilación. Una ilustración no limitativa de una solución de metilación incluye mezclar etóxido sódico con cloruro de feniltrimetilamonio en etanol. La molécula de codeína es esencialmente morfina con un grupo metilo adicional. La solución de metilación se añade después gradualmente al disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, suspensión de morfina. Cuando se completa la adición, se apaga la reacción con agua a un pH óptimo de 11,5. El pH puede variar preferentemente desde alrededor de 8 hasta alrededor de 14 y más preferentemente desde alrededor de 11 hasta alrededor de 12. Esto forma dos capas con la morfina sin reaccionar en la capa acuosa inferior y la codeína en la capa superior con el disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno. El tolueno rico en codeína se extrae después en una solución acuosa a un pH de 5,5. La solución acuosa de codeína se acidifica después hasta un pH de alrededor de 3,0 hasta alrededor de 3,5. Ésta es después la alimentación a la columna de cromatografía 10. La morfina sin reaccionar se precipita después como se describe previamente más arriba.

Hay varias etapas en una reacción ilustrativa, pero no limitativa, para convertir morfina en codeína. Una cantidad ilustrativa, pero no limitativa, incluiría 1 kilogramo. Una primera etapa es transferir la morfina y codeína sólidas a un recipiente convertidor (no mostrado). Una segunda etapa es añadir un disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno. Éste está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 5 litros hasta alrededor de 50 litros y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 9 litros hasta alrededor de 11 litros, y óptimamente alrededor de 10 litros. Una tercera etapa es calentar el contenido en un intervalo desde alrededor de 100 grados Celsius hasta alrededor de 120 grados Celsius y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 105 grados Celsius hasta alrededor de 115 grados Celsius y óptimamente alrededor de 111 grados Celsius para eliminar el agua con el agua de hidratación liberada a alrededor de 104 grados Celsius.

Una cuarta etapa, después de que se haya eliminado el agua, es enfriar el contenido en un intervalo desde alrededor de 85 grados Celsius hasta alrededor de 115 grados Celsius y más preferentemente desde alrededor de 95 grados Celsius hasta alrededor de 100 grados Celsius. No obstante, temperaturas mayores que 100 grados Celsius podrían producir mayor grado de evaporación.

Una quinta etapa es preparar una solución de metilación añadiendo una solución al 21% en peso de etóxido sódico en etanol en un recipiente separado. Los moles de etóxido sódico añadidos serían iguales a los moles de morfina que se van a convertir. Para 1 kilogramo de morfina, un volumen preferido de solución puede variar desde alrededor de 0,7 litros hasta alrededor de 1,7 litros, y más preferentemente puede variar desde alrededor de 1,1 litros hasta alrededor de 1,4 litros y óptimamente alrededor de 1,23 litros.

Una sexta etapa es añadir cloruro de feniltrimetilamonio (sal de anilina) al etóxido sódico. Los moles añadidos serían iguales a los de morfina convertida. Para 1 kilogramo de morfina, una cantidad preferida de sal de anilina que se va a añadir puede variar desde 0,3 kilogramos hasta alrededor de 0,85 kilogramos y más preferentemente puede variar desde alrededor de 0,5 kilogramos hasta alrededor de 0,65 kilogramos y óptimamente alrededor de 0,57 kilogramos.

Una séptima etapa es añadir etanol adicional para disolver la sal en un intervalo preferido desde alrededor de 0,6 litros hasta alrededor de 4,4 litros, y más preferentemente puede variar desde alrededor de 1,2 litros hasta alrededor de 2,2 litros, y es óptimamente alrededor de 1,5 litros.

Una octava etapa es agitar la solución durante al menos 5 minutos a temperatura ambiente, por ejemplo, 22 grados Celsius. Una novena etapa es añadir solución de metilación a la suspensión de morfina en disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, en un intervalo preferido desde alrededor de 30 hasta alrededor de 300 minutos y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 50 minutos hasta alrededor de 70 minutos. Un tiempo de adición más corto puede producir que se formen más impurezas. La temperatura de reacción se mantiene preferentemente en un intervalo desde alrededor de 80 grados Celsius hasta alrededor de 120 grados Celsius, y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 90 grados Celsius hasta alrededor de 100 grados Celsius. No obstante, temperaturas menores no alcanzarán la conversión completa en codeína y temperaturas mayores darán como resultado formación de más impurezas. La suspensión de reacción se convertirá finalmente en una solución.

Una décima etapa es añadir etanol adicional después de que toda la solución de metilación haya sido añadida, para enjuagar el recipiente convertidor que contenía la solución, el cual está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 100 mililitros hasta alrededor de 1.500 mililitros y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 300 mililitros hasta alrededor de 400 mililitros y está óptimamente alrededor de 321 mililitros. El enjuagado con etanol necesita ser añadido lentamente para mantener la temperatura de reacción por encima de 90 grados Celsius.

Una undécima etapa es calentar la mezcla de reacción en un intervalo desde alrededor de 95 grados Celsius hasta alrededor de 125 grados Celsius, y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 105 grados Celsius hasta alrededor de 115 grados Celsius para evaporar todo el etanol.

ES 2 312 798 T3

Una duodécima etapa es eliminar el etanol y después se enfría la mezcla hasta un intervalo desde alrededor de 75 grados Celsius hasta alrededor de 95 grados Celsius, y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 82 grados Celsius hasta alrededor de 88 grados Celsius.

5 Una decimotercera etapa es añadir agua para apagar la reacción en un volumen que está en un intervalo desde alrededor de 1,5 litros hasta alrededor de 20 litros, y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 3,2 litros hasta alrededor de 3,8 litros.

10 Una decimocuarta etapa es que el pH de la fase acuosa resultante se aumenta después hasta alrededor de 11,5 con solución de hidróxido sódico. En vez de solución de hidróxido sódico, se puede utilizar una solución de hidróxido potásico, una solución de hidróxido amónico, y una amplia variedad de otras soluciones básicas.

15 Una decimoquinta etapa es agitar las capas durante al menos 10 minutos, y después se da a las fases al menos 5 minutos para que se separen. La fase acuosa inferior contiene morfina sin reaccionar. La fase de tolueno superior contiene codeína.

Una decimosexta etapa es drenar la capa acuosa desde el recipiente convertidor. Ésta se enviará después a un recipiente de precipitación de morfina (no mostrado).

20 Una decimoséptima etapa es transferir la capa de disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, a un extractor (no mostrado) y mezclar la capa de disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno, con agua que esté preferentemente en un intervalo desde alrededor de 30 litros hasta alrededor de 200 litros, y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 40 litros hasta alrededor de 60 litros.

25 Una decimooctava etapa es ajustar el pH de la capa acuosa hasta 5,2-5,9 con un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido clorhídrico y ácido fórmico, entre otros. El intervalo de pH se podría listar a 3,0-7,0, aunque un pH menor que 5 no eliminará una impureza volátil y un pH por encima de 6 no transferirá completamente la codeína a la capa acuosa.

30 Una decimonovena etapa es mezclar las capas durante al menos 5 minutos. Después de la agitación, las capas se dejan separar durante al menos 15 minutos.

35 La capa acuosa se envía después a la columna de cromatografía 10. Después se añade más ácido a la capa acuosa para ajustar el pH deseado en un intervalo preferido de 1,0 hasta 5,5 y un intervalo más preferido de 3,0 hasta 3,5. Ésta es la alimentación a la columna de cromatografía 10, que después se procesa como se describe previamente. La capa de tolueno se envía o a residuo peligroso o a una columna de destilación para recuperación.

40 Utilizando la misma primera fase móvil, que es la solución ácida anteriormente descrita que también es suministrada por el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito, el segundo alcaloide narcótico que se eluye de la columna de cromatografía preparativa 10 es la codeína.

Una vez que la codeína es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, se evapora después el eluato de codeína para concentrar el eluato de codeína mediante una aplicación de calor (no mostrada).

45 Para el ejemplo específico, pero no limitativo, de intentar separar codeína de una solución de alcaloide creada de fuentes de crudo puro y no procesado, por ejemplo, fuentes de India, se prefieren etapas de procedimiento adicionales. En este caso, la codeína encontrada en la solución de alcaloide crudo de India está presente a una baja concentración y se diluye más en el proceso de cromatografía. Un intervalo de concentración de codeína preferido es desde alrededor de 2 gramos/litro hasta alrededor de 30 gramos/litro, con un intervalo de concentración de codeína más preferido desde
50 alrededor de 15 gramos/litro hasta alrededor de 25 gramos/litro. La codeína no es completamente soluble en agua a una concentración por encima de 30 gramos/litro.

55 La codeína eluida de la solución de alcaloide crudo, por ejemplo, fuentes de India, tiene impurezas significativas. Preferentemente, la fracción de codeína de fuentes de India necesita ser evaporada para obtener suficiente concentración suficientemente alta para un procesamiento adicional. La precipitación directa de la codeína no es eficaz debido a la presencia de varias impurezas con una solubilidad similar. Preferentemente, la purificación de la codeína se consigue mediante extracción líquido-líquido en tolueno. Con dos (2) extracciones, la codeína es transferida efectivamente de la mayoría de los colores e impurezas que permanecen en la capa acuosa. Aunque solamente se pueda usar una (1)
60 extracción o etapa con menos recuperación de codeína y se puedan llevar a cabo dos (2) o más extracciones o etapas con poca recuperación adicional, el número preferido de extracciones o etapas es dos (2). El disolvente orgánico preferido es tolueno debido a la baja solubilidad del tolueno en agua y comportamiento probado, no obstante, otros varios disolventes pueden ser suficientes, incluyendo acetato de etilo, cloroformo, isobutanol y hexano. La relación de disolvente a solución acuosa está preferentemente en un intervalo desde 0,5 hasta alrededor de 3,0 y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 0,8 hasta alrededor de 1,2. El uso de menos disolvente orgánico con una relación
65 menor que 0,5 daría como resultado la necesidad de más extracciones o etapas, mientras que el uso de más disolvente orgánico con una relación mayor que 3,0 diluirá la codeína con poca recuperación adicional.

ES 2 312 798 T3

Se prefiere un pH de 11,5 para la extracción. Aunque un menor pH de 10 se puede sugerir, se prefiere el pH de al menos 11,5 debido al hecho de que se elimina esencialmente la formación de emulsión a este valor.

La base usada en la extracción es óptimamente 250 miligramos/mililitro de hidróxido sódico. Ésta puede variar desde alrededor de 50 miligramos/mililitro hasta alrededor de 750 miligramos/mililitro, con un intervalo más preferido desde alrededor de 150 miligramos/mililitro hasta alrededor de 350 miligramos/mililitro.

No obstante, se pueden utilizar otras bases tales como, pero no limitadas a, hidróxido amónico o hidróxido potásico. Mayores concentraciones de base tendrán como resultado menor control del pH con el potencial para sobrepasarse y menores concentraciones de base pueden producir una mayor dilución de la codeína. El tiempo de agitación para la etapa de extracción es preferentemente al menos un (1) minuto asegurando tiempos de agitación más largos mejor transferencia de masa y tiempos de agitación por debajo de un (1) minuto creando el riesgo de una transferencia de masa incompleta. El tiempo de sedimentación es preferentemente al menos un (1) minuto. Se pueden necesitar tiempos de sedimentación más largos dependiendo de la cantidad de emulsión presente. Si cualquier emulsión está presente, entonces se pueden necesitar cinco (5) hasta diez (10) minutos para dejar que las capas se separen. La codeína está ahora en la capa de tolueno. Este tolueno se envía después al reactor, donde la morfina se convierte en codeína.

Después de que reacción esté completa y las capas estén separadas, la codeína se reextrae del tolueno a una capa acuosa. Esto se hace añadiendo un ácido orgánico a la solución de codeína extraída en un recipiente de separación, que después se agita. El tiempo de agitación preferido es al menos un minuto asegurando tiempos más largos mejor transferencia de masa y corriendo el riesgo tiempos más cortos de una incompleta transferencia de masa. El ácido orgánico es preferentemente ácido sulfúrico, no obstante otros ácidos orgánicos serán suficientes tales como, pero no limitados a, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico. El número preferido de reextracciones o etapas es uno (1). No obstante, se pueden llevar a cabo reextracciones o etapas adicionales con poco o ningún beneficio adicional. La relación de ácido orgánico a solución acuosa está preferentemente en un intervalo desde 1,0 hasta alrededor de 3,0 y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 1,6 hasta alrededor de 2,4. El uso de menos ácido orgánico con una relación menor que 1,0 tendría como resultado diluir la codeína con poca recuperación adicional, mientras que el uso de más ácido orgánico con una relación mayor que 3,0 creará el riesgo de perder recuperación debido al límite para la solubilidad de la codeína en la capa acuosa. El pH preferido para la reextracción está preferentemente por debajo de 5,0 y más preferentemente por debajo de 3,5. No obstante, si el pH de la reextracción está por encima de 3,5 hay menos recuperación de codeína en la capa acuosa debido a la incompleta conversión del alcaloide de codeína en la sal más soluble. El tiempo para la agitación y sedimentación deberían ser ambos ser preferentemente al menos un (1) minuto. Tiempos de agitación más largos aseguran la transferencia de masa de la codeína. Puesto que las capas en el proceso de reextracción se separan rápidamente, el tiempo de sedimentación no necesita ser tan largo como lo es en la etapa de extracción previa.

Después de la reextracción, la codeína (incluyendo toda codeína que se sintetizó a partir de morfina como se describe previamente) se envía a la columna de cromatografía 10. Allí se eluye con una fase móvil acuosa. El eluato de codeína se evapora después para concentrar la codeína mediante una aplicación de calor (no mostrada).

Una vez que se evapora la codeína, se ajusta el eluato de codeína hasta un pH por encima de 9 y preferentemente un pH por encima de 11 con una solución cáustica para precipitar la codeína. Esta codeína precipitada se separa después de la solución cáustica y se lava. La separación se produce mediante cualquier medio apropiado tal como el uso de una centrifuga o filtro (no mostrado). La solución cáustica incluye preferentemente hidróxido sódico, no obstante, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. En la realización preferida, el hidróxido sódico está presente en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en peso hasta alrededor de 50 por ciento en peso, y preferentemente alrededor de 25 por ciento en peso.

De nuevo, utilizando la misma primera fase móvil, que es la anteriormente descrita solución ácida que también se suministra por el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito, el tercer alcaloide narcótico que se eluye de la columna de cromatografía preparativa 10 es la oripavina. Una vez que la oripavina es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, se evapora el eluato de oripavina mediante una aplicación de calor (no mostrada). Una vez que la oripavina es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, se ajusta el eluato de oripavina hasta un pH en un intervalo de alrededor de 8 hasta alrededor de 10 y preferentemente en un intervalo desde alrededor de 8,7 hasta alrededor de 9,1 con una solución cáustica para precipitar la oripavina. Esta oripavina precipitada se separa después de la solución cáustica y se lava. La separación se produce mediante cualquier medio apropiado tal como el uso de una centrifuga o filtro (no mostrado). La solución cáustica incluye preferentemente hidróxido sódico, no obstante, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. En la realización preferida, el hidróxido sódico está presente en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en peso hasta alrededor de 50 por ciento en peso, y preferentemente alrededor de 25 por ciento en peso.

La segunda fase móvil contiene preferentemente un disolvente. Ejemplos ilustrativos pero no limitativos incluyen disolventes orgánicos tales como acetonitrilo y alcoholes de alquilo inferior de (C1-C5), tales como solución de metanol e isopropanol, que también se suministra a la columna de cromatografía preparativa 10 mediante el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. La segunda fase móvil incluye preferentemente acetonitrilo que está pre-

ES 2 312 798 T3

sente en la segunda fase móvil en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en volumen hasta alrededor de 25 por ciento en volumen y es preferentemente alrededor de 10 por ciento en volumen. La segunda fase móvil tiene un pH que está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5, que está más preferentemente en un intervalo de pH desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4.

Utilizando esta segunda fase móvil, el cuarto alcaloide narcótico que se eluye de la columna de cromatografía preparativa 10 incluye tebaína. Una vez que la tebaína es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, se evapora después el eluato de tebaína para concentrar el eluato de tebaína mediante una aplicación de calor (no mostrada).

Cuando se trabaja con fuentes de crudo puro de materia prima, tal como la encontrada en India, preferente, pero opcionalmente, esto va seguido de una extracción líquido-líquido con un disolvente orgánico. Esta extracción elimina impurezas y color significativos mientras que al parecer se aumenta la solubilidad del alcaloide de tebaína en agua. Un intervalo de concentración preferido de tebaína es desde alrededor de 1 gramo/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro, con el intervalo de concentración de tebaína más preferido es desde alrededor de 3 gramos/litro hasta alrededor de 4 gramos/litro. Mayores concentraciones corren en riesgo de precipitaciones de alquitrán, que puede atrapar algo de la tebaína. Aunque se pueda usar sólo una (1) extracción o etapa con menos recuperación de tebaína y se puedan llevar a cabo más de dos (2) extracciones o etapas con poca recuperación adicional, el número preferido de extracciones o etapas es dos (2). El disolvente orgánico preferido es tolueno debido a la baja solubilidad del tolueno en agua y comportamiento probado, no obstante, otros varios disolventes pueden ser suficientes, incluyendo acetato de etilo, cloroforno, isobutanol y hexano. La relación de disolvente a solución acuosa está preferentemente en un intervalo desde 0,5 hasta alrededor de 3,0 y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 0,9 hasta alrededor de 1,2. El uso de menos disolvente orgánico con una relación menor que 0,5 tendría como resultado la necesidad de más extracciones o etapas, mientras que el uso de más disolvente orgánico con una relación mayor que 3,0 diluirá la tebaína con poca recuperación adicional. El pH al que se produce la extracción está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 5 hasta alrededor de 11, con un intervalo más preferido desde alrededor de 6 hasta alrededor de 7. Un mayor pH para la extracción puede producir que se formen emulsiones y aumenta el tiempo de sedimentación. La base que se añade es preferentemente hidróxido sódico. La base usada en la extracción es óptimamente 250 miligramos/mililitro de hidróxido sódico. Ésta puede variar desde alrededor de 50 miligramos/mililitro hasta alrededor de 750 miligramos/mililitro, con un intervalo más preferido desde alrededor de 150 miligramos/mililitro hasta alrededor de 350 miligramos/mililitro. Si se usan mayores concentraciones de base, hay menos control del pH haciendo más fácil que se sobrepase, y si se usan menores concentraciones de base, el resultado es más dilución de la tebaína. El tiempo de sedimentación es preferentemente al menos diez (10) minutos, necesitándose tiempos de sedimentación más largos dependiendo de la cantidad de emulsión que esté presente.

La siguiente etapa es llevar a cabo la reextracción añadiendo un ácido orgánico a la solución de tebaína extraída en un recipiente de separación, que después se agita. El tiempo de agitación preferido es al menos un minuto asegurando tiempos más largos mejor transferencia de masa y corriendo el riesgo tiempos más cortos de una incompleta transferencia de masa. El ácido orgánico es preferentemente ácido acético, no obstante se pueden usar otros ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a, ácido fórmico y ácido oxálico. Los ácidos minerales deberían evitarse para impedir una extensa degradación de la tebaína. El número preferido de reextracciones o etapas es uno (1). No obstante, se pueden llevar a cabo reextracciones o etapas adicionales con poco o ningún beneficio adicional. La relación de ácido orgánico a solución acuosa está preferentemente en un intervalo desde 1,0 hasta alrededor de 5,0 y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 3,0. El uso de menos ácido orgánico con una relación menor que 1,0 tendría como resultado diluir la tebaína con poca recuperación adicional, mientras que el uso de más ácido orgánico con una relación mayor que 5,0 creará el riesgo de no transferir completamente la tebaína desde la capa de disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno. El pH preferido está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 4,0, con un intervalo más preferido de alrededor de 3,0 hasta alrededor de 3,5. Un pH menor que 2,5 puede producir degradación de la tebaína y un pH mayor que 4,0 puede crear un riesgo de no transferir la tebaína desde la capa de disolvente orgánico, por ejemplo, tolueno. El tiempo para la agitación y el tiempo para la sedimentación deberían ser ambos preferentemente alrededor de un minuto. Tiempos de agitación más largos aseguran la transferencia de masa de la codeína. Puesto que las capas en el proceso de reextracción se separan rápidamente, el tiempo de sedimentación no necesita ser tan largo como lo es en la etapa de extracción previa.

Para el ejemplo específico del eluato de tebaína a partir de una solución de alcaloide crudo puro y sin procesar, por ejemplo, fuentes de India, la adición de un disolvente orgánico mejora la pureza de la tebaína en su precipitación. Un intervalo preferido de concentración de tebaína de solución de alcaloide crudo de India es desde alrededor de 1 gramo/litro hasta alrededor de 20 gramos/litro, con un intervalo más preferido de concentración de tebaína desde alrededor de 2 gramo/litro hasta alrededor de 6 gramos/litro. Concentraciones menores que 1 gramo/litro pueden tener como resultado una menor recuperación de la tebaína mientras que concentraciones mayores que 20 gramos/litro pueden tener como resultado menor pureza de tebaína en los sólidos. El disolvente orgánico es preferentemente etanol puesto que minimiza la solubilidad de la tebaína en el líquido sobrenadante. No obstante, pueden ser suficientes varios alcoholes tales como, pero no limitados a, isopropanol y metanol. El disolvente orgánico está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en volumen hasta alrededor de 20 por ciento en volumen con un intervalo más preferido desde alrededor de 8 por ciento en volumen hasta alrededor de 12 por ciento en volumen. Una concentración de disolvente orgánico menor que 5 por ciento en volumen tiene como resultado poco beneficio para la pureza de la tebaína, mientras que una concentración de disolvente orgánico mayor que 20 por ciento en volumen produce más solubilidad de la tebaína y menor recuperación de la tebaína en los sólidos.

Después, se ajusta el eluato de tebaína hasta un pH que está por encima de 9 y está preferentemente por encima de 11 con una solución cáustica para precipitar la tebaína. Esta tebaína precipitada se separa después de la solución cáustica y después se lava. La separación se produce mediante cualquier medio apropiado tal como el uso de una centrífuga o filtro (no mostrado). La solución cáustica incluye preferentemente hidróxido sódico, no obstante, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. En la realización preferida, el hidróxido sódico está presente en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en peso hasta alrededor de 50 por ciento en peso, y preferentemente alrededor de 25 por ciento en peso.

Para el ejemplo específico de eluato de tebaína a partir de una solución de alcaloide crudo puro y sin procesar, por ejemplo, fuentes de India, la base preferida utilizada es 250 miligramos/mililitro de hidróxido sódico. Ésta puede variar desde alrededor de 50 miligramos/mililitro hasta alrededor de 750 miligramos/mililitro, con un intervalo más preferido desde alrededor de 150 miligramos/mililitro hasta alrededor de 350 miligramos/mililitro. Aunque, como antes, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico, hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. Se pueden utilizar mayores concentraciones de base con la desventaja de menor control del pH haciéndolo más fácil de sobrepasar y menores concentraciones de base pueden tener como resultado más dilución de la tebaína. Un aspecto importante es mantener la temperatura de la solución durante el ajuste del pH. Un intervalo de temperatura preferido es desde alrededor de 20 grados Celsius hasta alrededor de 80 grados Celsius, con un intervalo más preferido desde alrededor de 50 grados Celsius hasta alrededor de 60 grados Celsius. La razón de que se prefiera calentar la solución de tebaína es debida al hecho de que la tebaína precipitará rápidamente y atrapará impurezas en los sólidos. El intervalo de temperatura más preferido desde alrededor de 50 grados Celsius hasta alrededor de 60 grados Celsius es eficaz para impedir la rápida precipitación. Temperaturas por encima de 80 grados Celsius corren en riesgo de hacer hervir la solución de alcaloide y degradar la tebaína. Para el ejemplo específico del eluato de tebaína partir de una solución de alcaloide crudo puro y sin procesar, por ejemplo, fuentes de India, el pH está preferentemente por encima de 11 para asegurar la solubilidad de la tebaína aunque un menor pH de 10 o menos se puede utilizar potencialmente.

Después de que se alcance este pH final, preferentemente por encima de 11, la suspensión de tebaína se enfría preferentemente hasta al menos temperatura ambiente, que es preferentemente menor que 25 grados Celsius y por encima de 0 grados Celsius. Mayores temperaturas por encima de 25 grados Celsius tendrán como resultado mayor solubilidad de la tebaína y menores temperaturas por debajo de 0 grados Celsius pueden tener como resultado la congelación de la suspensión de tebaína.

La tercera fase móvil contiene preferentemente un disolvente. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, incluyen disolventes orgánicos tales como acetonitrilo y alcoholes de alquilo inferior (C1-C5) tales como solución de metanol e isopropanol, que también se suministra a la columna de cromatografía preparativa 10 mediante el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. La tercera fase móvil incluye preferentemente acetonitrilo que está presente en la tercera fase móvil en un intervalo desde alrededor de 15 por ciento en volumen hasta alrededor de 40 por ciento en volumen y más preferentemente está presente en la tercera fase móvil en un intervalo desde alrededor de 15 por ciento en volumen hasta alrededor de 25 por ciento en volumen y está óptimamente presente en la tercera fase móvil en un intervalo de alrededor de 20 por ciento en volumen. La tercera fase móvil tiene un pH que está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5, que está más preferentemente en un intervalo de pH desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4.

Utilizando esta tercera fase móvil, el quinto alcaloide narcótico que se eluye de la columna de cromatografía preparativa 10 incluye narcotina (noscipina). También se puede eluir un sexto alcaloide narcótico, papaverina. Una vez que la narcotina es eliminada de la columna de cromatografía preparativa 10, entonces se evapora para concentrar el eluato de narcotina mediante una aplicación de calor (no mostrada).

En el ejemplo específico, pero no limitativo, de la narcotina obtenida a partir de una solución de alcaloide narcótico crudo y sin procesar, por ejemplo, fuentes de India, el intento de precipitar la fracción de narcotina concentrada no proporciona la pureza requerida ni la recuperación que se desea en un producto comercial. Por lo tanto, se utiliza una etapa de purificación adicional de extracción en un disolvente orgánico. Desgraciadamente, a diferencia de la codeína o la tebaína, la reextracción tiene como resultado una pequeña pero significativa pérdida de rendimiento. Así, el disolvente orgánico se separa por evaporación mientras que se añade una solución ácida a la narcotina extraída. La concentración de narcotina, después de evaporar la fracción de cromatografía, está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 2 gramos/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro, con un intervalo de concentración de narcotina más preferido desde alrededor de 6 gramos/litro hasta alrededor de 7 gramos/litro. Concentraciones de narcotina por encima de 8 gramos/litro pueden tener como resultado precipitaciones de alquitrán que puede atrapar algo de narcotina. El intervalo de pH preferido para la extracción es desde alrededor de 3,0 hasta alrededor de 5,0, con un intervalo más preferido desde alrededor de 3,9 hasta alrededor de 4,1. Si el pH es menor que 3,9, se puede requerir más del número preferido de etapas de extracción, es decir, dos (2), y cuando el pH es mayor que 4,1, se formará una emulsión significativa. El disolvente orgánico es preferentemente tolueno, no obstante, otros varios disolventes orgánicos pueden ser suficientes tales como acetato de etilo, cloroformo, isobutano y hexano. Durante la etapa de extracción, la relación de disolvente orgánico a solución acuosa está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 3,0 y más preferentemente en un intervalo desde alrededor de 0,9 hasta alrededor de 1,2. Si la relación de disolvente orgánico a solución acuosa es menor que 0,5, se requerirán más etapas de extracción, y si la relación de disolvente

orgánico a solución acuosa es mayor que 3,0, el disolvente orgánico hará que se diluya la narcotina con muy poca recuperación adicional. La base usada en la extracción es preferentemente 250 miligramos/mililitro de hidróxido sódico. Ésta puede variar desde alrededor de 50 miligramos/mililitro hasta alrededor de 750 miligramos/mililitro, con un intervalo más preferido desde alrededor de 150 miligramos/mililitro hasta alrededor de 350 miligramos/mililitro.

5 No obstante, se pueden utilizar otras bases tales como, pero no limitadas a, hidróxido amónico o hidróxido potásico. Mayores concentraciones de base tendrán como resultado menor control del pH con el potencial de sobrepasarse y menores concentraciones de base pueden producir mayor dilución de la narcotina. El tiempo de agitación para la etapa de extracción es preferentemente al menos un (1) minuto, asegurando tiempos de agitación más largos mejor transferencia de masa y creando tiempos de agitación por debajo de un (1) minuto el riesgo de una transferencia de masa incompleta. El tiempo de sedimentación es preferentemente al menos diez (10) minutos. Se pueden necesitar
10 tiempos de sedimentación más largos dependiendo de la cantidad de emulsión presente.

La narcotina en la capa de tolueno se mezcla después con una solución ácida que tiene un pH en un intervalo preferido desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 3,5. El intervalo de pH más preferible es desde alrededor de 2,5
15 hasta alrededor de 3,2. La mezcla se evapora para eliminar el tolueno. Después, se ajusta la solución de narcotina a un pH que está en un intervalo desde alrededor de 3,5 hasta alrededor de 5,5 y preferentemente está en un intervalo desde alrededor de 4,0 hasta alrededor de 4,5, con una solución cáustica para precipitar la narcotina. Un intervalo preferido de concentración de narcotina procedente de solución de alcaloide crudo y sin procesar, por ejemplo, fuentes de India, es desde alrededor de 2 gramos/litro hasta alrededor de 10 gramos/litro, con un intervalo más preferido de concentración
20 de narcotina desde alrededor de 4 gramo/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro. Concentraciones de narcotina mayores que 10 gramos/litro requerirán un menor pH para asegurar la solubilidad, mientras que concentraciones de narcotina menores que 2 gramos/litro producirán una menor recuperación de la narcotina en los sólidos. El intervalo preferido del pH inicial es desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 3,0, con un intervalo más preferido del pH inicial desde alrededor de 1,6 hasta alrededor de 2,2. Un pH inicial por debajo de 1,0 hará a la narcotina más soluble en solución. Se
25 puede utilizar un pH inicial por encima de 3,0, no obstante, hay alta probabilidad de que toda la narcotina no esté en solución. Esto impedirá que toda la narcotina sea transferida a la etapa de precipitación. Se pueden utilizar ácidos para conseguir este pH inicial. Será suficiente una amplia variedad de ácidos incluyendo ácido acético o ácido clorhídrico. Podrían usarse otros ácidos orgánicos o ácidos minerales.

30 Esta narcotina precipitada se separa después de la solución cáustica y después se lava. La separación se produce mediante cualquier medio apropiado, tal como el uso de una centrífuga o filtro (no mostrado). La solución cáustica incluye preferentemente hidróxido sódico, no obstante, se puede utilizar una amplia variedad de soluciones cáusticas incluyendo, pero no limitados a, hidróxido potásico hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos. En la realización preferida, el hidróxido sódico está presente en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en peso
35 hasta alrededor de 50 por ciento en peso, y preferentemente alrededor de 25 por ciento en peso. Preferentemente, la concentración de la base o solución cáustica está en el intervalo desde alrededor de 100 gramos/litro hasta alrededor de 500 gramos/litro, con un intervalo más preferido de concentración de la base o solución cáustica desde alrededor de 200 gramos/litro hasta alrededor de 300 gramos/ litro. El pH final de la solución está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 4,0 hasta alrededor de 12,0, con un intervalo más preferido desde alrededor de 4,9 hasta alrededor
40 de 5,2.

La papaverina también se puede separar y purificar de manera similar, si así se desea. Normalmente, hay papaverina significativa para separar de la narcotina. La separación de la papaverina de la narcotina es menos eficaz cuando el pH final es 5,0 y por encima.
45

Después de que se alcance este pH final, se enfría preferentemente la suspensión de narcotina hasta al menos la temperatura ambiente, que es preferentemente menor que 25 grados Celsius y por encima de 0 grados Celsius. Mayores temperaturas por encima de 25 grados Celsius tendrán como resultado mayor solubilidad de la narcotina y menores temperaturas proporcionarán mínima solubilidad y por debajo de 0 grados Celsius pueden tener como resultado la congelación de la suspensión de narcotina.
50

El lavado final o cuarta fase móvil para eliminar cualquier coloración y otras impurezas que queden de la solución de alcaloide crudo es preferentemente un disolvente orgánico. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, incluyen disolventes orgánicos tales como solución de acetonitrilo, metanol e isopropanol. La solución preferida es una mezcla
55 que contiene 50 por ciento en volumen de acetonitrilo y 50 por ciento en volumen de solución acuosa. La solución de acetonitrilo tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5, que está preferentemente en un intervalo desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4. Éste es un proceso de contraflujo donde este lavado final o cuarta fase móvil se aplica al cuarto conducto de fluido 58 desde el mecanismo que aplica líquido 31 previamente descrito. El lavado final o cuarta fase móvil sale de la columna de cromatografía preparativa 10 con impurezas y
60 colorantes a través del conducto interno 54 y fuera de la entrada de fluido 52 y a un depósito (no mostrado) para recuperación y más tarde reciclar potencialmente este material de alcaloide crudo. Esto impide que las impurezas y colorantes manchen la columna de cromatografía preparativa 10, lo cual puede impedir la reutilización del medio de la fase estacionaria 13, lo cual es una característica significativa de esta presente invención.

65 Después de este lavado final, el procedimiento repite las etapas de procedimiento tercera, cuarta y quinta anteriormente mencionadas, que incluyen lavar la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10 con una solución ácida, preparar una nueva solución de alcaloide de fuentes crudas y después cargar esta nueva solución de alcaloide en la cámara del medio 11 de la columna de cromatografía preparativa 10 y después alimentar las diversas

fases móviles en la columna de cromatografía preparativa 10 para recibir los eluatos de la salida de fluido 64 de la columna de cromatografía preparativa 10. Cualquier alcaloide narcótico que requiera un segundo paso a través de la columna de cromatografía preparativa 10 se define como una segunda cosecha con cada tipo específico de alcaloide narcótico concentrado y purificado de forma separada.

Después de repetir la tercera, cuarta y quinta etapas del procedimiento múltiples veces, se degradará el comportamiento de la columna de cromatografía preparativa 10 o por alta presión o una pérdida en la eficacia para eliminar impurezas. El medio de la fase estacionaria 13 debe ser eliminado y desempaquetado de la columna de cromatografía preparativa 10. Esto se lleva a cabo moviendo de un tirón el conmutador hidráulico 24 para eliminar la aplicación de fluido hidráulico sobre el pistón 12. Se retira una brida inferior (no mostrada) situada en la parte inferior de la columna de cromatografía preparativa 10. Se coloca un recipiente (no mostrado) debajo de la porción inferior 9 de la columna de cromatografía preparativa 10 y se vuelve a mover de un tirón el conmutador hidráulico hacia la bomba de fluido hidráulico del depósito hidráulico 28 de vuelta hacia la cámara de fluido hidráulico 15. Esto conduce al pistón 12 hacia atrás de forma que el medio de la fase estacionaria 13 es empujado fuera de la columna de cromatografía preparativa 10 y al recipiente. Después, se vuelve a colocar la brida y el pistón se eleva manualmente de vuelta a la posición mostrada en la Fig. 3, de forma que todo el procedimiento puede comenzar de nuevo con la introducción de nuevo medio de la fase estacionaria 13 a través del embudo de transferencia 34.

Se llevaron a cabo experimentos con una variedad de fuentes de crudo de alcaloides narcóticos. La tabla 1, mostrada más adelante, lista la fuente de crudo, el alcaloide narcótico deseado, el porcentaje de área (% de área) de la solución de alcaloide crudo y el alcaloide narcótico purificado, y el porcentaje de rendimiento del alcaloide narcótico purificado y el porcentaje de color eliminado o purgado. La tabla 1 demuestra la pureza mejorada desde la solución de alcaloide crudo a las fracciones purificadas de los alcaloides narcóticos. En algunos casos, se obtiene en fracciones un rendimiento adicional para la tebaína, lo cual requiere purificación adicional como una segunda cosecha. La pérdida de rendimiento para todo el procedimiento es sustancialmente equivalente al rendimiento en la purga o pérdida de color. El lavado final o cuarta fase móvil recuperó la mayor parte de los colores presentes en la solución de alcaloide crudo así como muchas de las impurezas.

TABLA 1

30

35

40

45

50

Fuente de alcaloide crudo	Alcaloide deseado	% de área de alcaloide		% de rendimiento de alcaloide	
		Solución de alcaloide crudo	Solución de alcaloide purificado	Solución de alcaloide purificado	Purga o pérdida de color
Australiana	Morfina	96,5	98,8	99,8	0,2
Francesa	Morfina	6,7	96,7	98,6	0,0
Francesa	Oripavina	13,4	94,3	74,5	0,1
Francesa	Tebaína	73,1	95,6	90,0	0,5
De Tasmania	Tebaína	95,8	98,4	90,0	0,5
Turca	Morfina	89,0	99,2	98,6	0,1
Turca	Codeína	5,4	73,9	95,2	4,8
Sintética	Codeína	97,3	98,5	99,5	0,5
India	Morfina	9,8	47,5	95,5	0,0
India	Codeína	3,3	32,8	99,0	0,0
India	Tebaína	11,2	45,7	99,8	0,0
India	Narcotina	4,4	18,0	94,0	6,0

Ejemplo 1

55

60

65

Se utilizó una paja de adormidera concentrada (PAC) turca como fuente de crudo. La solución de alcaloide crudo que se utilizó incluía 89,0 % de área de morfina, 5,4% de área de codeína y 0,6% de área de oripavina. El objetivo era recuperar tanto la morfina como la codeína con altos rendimientos. El medio de la fase estacionaria 13 utilizado fue sílice con ligandos de ocho carbonos (C8), preferentemente partículas esféricas de 20 micrómetros con poros de 120 Angstroms. Los detalles referentes a la columna de cromatografía preparativa 10 utilizada se describieron previamente más arriba. La fase móvil utilizada para recuperación de la morfina y codeína fue una solución acuosa que incluía agua con la adición de ácido acético para llevar el pH hasta entre 3 y 4. La eliminación de colores e impurezas del medio de la fase estacionaria 13 se llevó a cabo con una solución de 50% de acetonitrilo y 50% de ácido acético diluido que tenía un pH de entre 3 y 4. La dirección del flujo de la fase móvil inicial fue desde arriba-hacia-abajo, mientras que la eliminación de colores e impurezas se llevó a cabo desde abajo-hacia-arriba (procedimiento de contraflujo anteriormente mencionado). Los resultados de un primer ensayo y un segundo ensayo se detallan en la tabla 2 siguiente:

ES 2 312 798 T3

TABLA 2

	Ensayo 1	Ensayo 2
Relación de carga	13,9	11,7
Concentración de morfina en la alimentación	55,9 gramos/litro	39,7 gramos/litro
pH de la alimentación	3,3	3,7
Ácido para disolución de la alimentación	Acético	Acético
Volumen de eluato antes de la fracción de morfina	1,57	1,71
Volumen de eluato de la fracción de morfina	1,69	2,25
Volumen de eluato de la fracción de codeína	3,85	4,05
Volumen de eluato de la fracción de color	1,85	1,75
Rendimiento de morfina en la fracción de morfina	98,7%	99,1%
Rendimiento de codeína en la fracción de morfina	0,0%	11,9%
Pureza de morfina en la fracción de morfina, % de área	98,9	97,6
Rendimiento de morfina en la fracción de codeína	1,2%	0,9%
Rendimiento de codeína en la fracción de codeína	92,9%	83,9%

Los resultados del ensayo 1 proporcionaron casi un 99% de rendimiento de morfina con muy poca codeína, si es que alguna. El ensayo 1 utilizó una relación de carga de 1:13,9 para la masa del medio de la fase estacionaria 13 dividida por la masa de solución de alcaloide crudo. En contraste, el ensayo 2 permitió que se eluyera 11,9% de la codeína junto con la morfina. El ensayo 2 utilizó una relación de carga de 1:11,7 para la masa del medio de la fase estacionaria 13 dividida por la masa de solución de alcaloide crudo, donde esta diferencia en la relación de carga puede haber sido un factor que contribuya a la diferencia en los resultados.

Ejemplo 2

Se utilizó una paja de adormidera concentrada (PAC) de Tasmania como fuente de crudo. La solución de alcaloide crudo que se utilizó incluía 95,8% de área de tebaína, 0,9% de área de oripavina, 0,6% de área de codeína y 0,4% de área de 10-hidroxitebaína. El objetivo era recuperar la tebaína con alto rendimiento y menos del 0,10% de área de oripavina, codeína y 10-hidroxitebaína. El medio de la fase estacionaria 13 utilizado fue sílice con ligandos de ocho carbonos (C8), preferentemente partículas esféricas de 20 micrómetros con poros de 120 Angstroms. Los detalles referentes a la columna de cromatografía preparativa 10 utilizada se describieron previamente más arriba. La fase móvil utilizada para la recuperación de la tebaína inicial y los eluatos de impurezas fue una solución acuosa que incluía agua con la adición de ácido acético para llevar el pH hasta entre 3 y 4. La recuperación de la tebaína utilizó una fase móvil que incluía solución de acetonitrilo al 10-12% con una solución acuosa que incluye 88-90% de agua. La eliminación de colores e impurezas del medio de la fase estacionaria 13 se llevó a cabo con una solución de 50% de acetonitrilo y 50% de ácido acético diluido que tenía un pH de entre 3 y 4. La dirección del flujo de las dos primeras fases móviles fue desde arriba-hacia-abajo, mientras que la eliminación de colores e impurezas se llevó a cabo desde abajo-hacia-arriba (procedimiento de contraflujo anteriormente mencionado). Los resultados de un tercer ensayo y un cuarto ensayo se detallan en la tabla 3 siguiente:

ES 2 312 798 T3

TABLA 3

	Ensayo 3	Ensayo 4
Relación de carga	26,6	25,9
Concentración de tebaína en la alimentación	27,1 gramos/litro	24,7 gramos/litro
pH de la alimentación	3,8	3,7
Ácido para la disolución de la alimentación	Acético	Acético
Volumen de eluato antes de la fracción de tebaína	4,54	4,18
Volumen de eluato de la fracción de tebaína inicial	0,44	0,22
Volumen de eluato de la fracción de tebaína	5,04	4,90
Contenido de acetonitrilo de la fracción de tebaína	7,4%	4,7%
Volumen de eluato de la fracción de color	3,76	3,18
Rendimiento de tebaína en la fracción de tebaína inicial	8,3%	4,2%
Rendimiento de tebaína en la fracción de tebaína	90,0%	87,4%
Pureza de tebaína en la fracción de tebaína, % de área	98,52	98,37
% de área de codeína en la fracción de tebaína	0,00	0,00
% de área de oripavina en la fracción de tebaína	0,00	0,00
% de área de 10-hidroxitobaína en la fracción de tebaína	0,04	0,28

Los resultados del ensayo 3 redujeron el nivel de cada impureza hasta por debajo de 0,10% de área. En el ensayo 4, la 10-hidroxitobaína permaneció alta en 0,28%. Tanto el ensayo 3 como el ensayo 4 tenían casi la misma relación de carga de masa de medio de la fase estacionaria 13 a la masa de solución de alcaloide crudo; no obstante, el ensayo 4 no utilizó un volumen de recogida de tebaína inicial suficiente. Esta fracción que contiene la 10-hidroxitobaína se mantuvo separada de otras fracciones de tebaína debido a la presencia de esta impureza y se purificó de nuevo en una segunda recuperación de cosecha. El ensayo 4 tenía un volumen de eluato inicial de 0,22, en contraste con el ensayo 3 que tenía un volumen de eluato inicial de 0,44. El ensayo 3 utilizó más acetonitrilo, lo que permitió una mayor recuperación de la tebaína.

Ejemplo 3

Se utilizó una paja de adormidera concentrada (PAC) australiana como fuente de crudo. La solución de alcaloide crudo que se utilizó incluía 96,5% de área de morfina y 2,0% de área de oripavina. El objetivo era recuperar la morfina con alto rendimiento con poca o nada oripavina. El medio de la fase estacionaria 13 utilizado fue sílice con ligandos de ocho carbonos (C8), preferentemente partículas esféricas de 20 micrómetros con poros de 120 Angstroms. Los detalles referentes a la columna de cromatografía preparativa 10 utilizada se describieron previamente más arriba. La fase móvil utilizada para la recuperación de la morfina y la codeína fue una solución acuosa que incluía agua con la adición de ácido acético para llevar el pH hasta entre 3 y 4. La eliminación de colores e impurezas del medio de la fase estacionaria 13 se llevó a cabo con una solución de 50% de acetonitrilo y 50% de ácido acético diluido que tenía un pH de entre 3 y 4. La dirección del flujo de la fase móvil inicial fue desde arriba-hacia-abajo, mientras que la eliminación de colores e impurezas se llevó a cabo desde abajo-hacia-arriba (procedimiento de contraflujo anteriormente mencionado). Los resultados de un quinto ensayo y un sexto ensayo se detallan en la tabla 4 siguiente:

ES 2 312 798 T3

TABLA 4

		Ensayo 5	Ensayo 6
5	Relación de carga	7,3	5,4
	Concentración de morfina en la alimentación, g/l	47,0 gramos/litro	47,0 gramos/litro
	pH de la alimentación	3,7	3,7
10	Ácido para la disolución de la alimentación	Acético	Acético
	Volumen de eluato antes de la fracción de morfina	1,59	1,46
15	Volumen de eluato de la fracción de morfina	3,18	4,14
	Volumen de eluato de la fracción de color	2,42	2,10
20	Rendimiento de morfina en la fracción de morfina	99,8%	99,9%
	Rendimiento de oripavina en la fracción de morfina	0,0%	22,5%
25	Pureza de morfina en la fracción de morfina, % de área	99,0	98,7

El ensayo 5 eliminó completamente la oripavina de la morfina mientras que el ensayo 6 no separó completamente la morfina de la oripavina. El ensayo 5 utilizó una relación de carga de 1:7,3 para la masa de medio de la fase estacionaria 13 a la masa de solución de alcaloide crudo. En contraste, el ensayo 6 utilizó una relación de carga de 1:5,4 de la masa de medio de la fase estacionaria 13 a la masa de alcaloide crudo, donde esta diferencia en la relación de carga puede haber sido un factor que contribuyera a la diferencia en los resultados. Tanto en el ensayo 5 como en el ensayo 6, la morfina se recogió mientras la solución de alcaloide crudo estaba siendo alimentada a la columna de cromatografía preparativa 10. Para el ensayo 6 se requirió un mayor volumen de eluato puesto que se requirió que se administrara más volumen de solución de alcaloide crudo a la columna de cromatografía preparativa 10. Tanto en el ensayo 5 como en el ensayo 6 hubo poca pérdida de rendimiento en la fracción de colores e impurezas.

Ejemplo 4

Se utilizó una paja de adormidera concentrada (PAC) francesa como fuente de crudo. La solución de alcaloide crudo que se utilizó incluía 73,1% de área de tebaína, 13,4% de área de oripavina, 6,7% de área de morfina y 1,0% de área de codeína. El objetivo era recuperar la morfina, oripavina y tebaína en fracciones separadas con alta recuperación y pureza. El medio de la fase estacionaria 13 utilizado fue sílice con ligandos de ocho carbonos (C8), preferentemente partículas esféricas de 20 micrómetros con poros de 120 Angstroms. Los detalles referentes a la columna de cromatografía preparativa 10 utilizada se describieron previamente más arriba. La fase móvil utilizada para la recuperación de morfina y oripavina fue una solución acuosa que incluía agua con la adición de ácido acético para llevar el pH hasta entre 3 y 4. La recuperación de tebaína utilizó una fase móvil que incluía solución de acetonitrilo al 10-12% con una solución acuosa que incluye 88 a 90% de agua. La eliminación de colores e impurezas del medio de la fase estacionaria 13 se llevó a cabo con una solución de 50% de acetonitrilo y 50% de ácido acético diluido que tiene un pH de entre 3 y 4. La dirección del flujo de las dos primeras fases móviles fue desde arriba-hacia-abajo, mientras que la eliminación de colores e impurezas se llevó a cabo desde abajo-hacia-arriba (procedimiento de contraflujo anteriormente mencionado). Los resultados de un séptimo ensayo y un octavo ensayo se detallan en la tabla 5 siguiente:

ES 2 312 798 T3

TABLA 5

		Ensayo 7	Ensayo 8
5	Relación de carga	29,9	28,2
	Concentración de tebaína en la alimentación	23,7 gramos/litro	17,3 gramos/litro
	pH de la alimentación	3,8	3,4
10	Ácido para la disolución de la alimentación	Acético	Acético
	Volumen de eluato antes de la fracción de morfina	1,75	1,72
15	Volumen de eluato de la fracción de morfina	0,95	0,88
	Volumen de eluato de la fracción de morfina/codeína	0,94	0,58
20	Volumen de eluato de la fracción de oripavina	0,85	1,41
	Volumen de eluato de la fracción de oripavina/tebaína	0,85	1,08
25	Volumen de eluato de la fracción de tebaína	8,15	6,22
	Contenido de acetonitrilo de la fracción de tebaína	9,4%	9,8%
30	Volumen de eluato de la fracción de color	3,30	3,00
	Rendimiento de morfina en la fracción de morfina	98,6%	92,2%
35	% de área de morfina en la fracción de morfina	97,5	94,5
	Rendimiento de oripavina en la fracción de oripavina	75,2%	70,0%
40	% de área de oripavina en la fracción de oripavina	94,3	85,5
	Rendimiento de tebaína en la fracción de tebaína	88,0%	85,7%
45	Pureza de tebaína en la fracción de tebaína, % de área	95,2	94,6
	% de área de oripavina en la fracción de tebaína	0,16	0,50

50 Tanto el ensayo 7 como el ensayo 8 usaron similares relaciones de carga de masa del medio de la fase estacionaria 13 a la masa de solución de alcaloide crudo, así como que tenían un pH similar para la solución de alcaloide crudo. No obstante, el ensayo 7 tenía mejores resultados de pureza y rendimiento mediante la recogida mejorada de las fracciones de componentes individuales. También, el ensayo 7 usó un mayor volumen de eluato para mejorar la recuperación de morfina hasta casi 99%. La morfina restante se eluye con la codeína en la siguiente fracción. El ensayo 7 también uso 55 un mayor volumen de la fracción de morfina/ codeína, lo cual mejoró la pureza de la oripavina desde 85,5% de área hasta 94,3% de área. La oripavina restante se eluye con la tebaína en la fracción de oripavina/tebaína, que se purifica adicionalmente en una segunda cosecha. Debido a un comienzo retardado en la recogida de la tebaína, la pureza de la tebaína es mayor en el ensayo 7, lo cual redujo la oripavina hasta por debajo de 0,2% de área para este ensayo particular.

60 Ejemplo 5

Se utilizó una composición de 97,3% de área de codeína y 0,21% de área de morfina como fuente de crudo con un objetivo de eliminar colores e impurezas de la codeína con una alta recuperación. El medio de la fase estacionaria 13 65 utilizado fue sílice con ligandos de ocho carbonos (C8), preferentemente partículas esféricas de de 50 micrómetros con poros de 120 Angstroms. Los detalles referentes a la columna de cromatografía preparativa 10 utilizada se describieron previamente más arriba. La fase móvil utilizada para recuperación de la codeína fue una solución acuosa que incluía

ES 2 312 798 T3

agua. La eliminación de color del medio de la fase estacionaria 13 se llevó a cabo con una solución de 90% de metanol y 10% de agua. La dirección del flujo de la fase móvil inicial es desde arriba-hacia-abajo, mientras que la eliminación de colores e impurezas se lleva a cabo desde abajo-hacia-arriba (procedimiento de contraflujo anteriormente mencionado). Los resultados de un noveno ensayo y un décimo ensayo se detallan en la tabla 6 siguiente:

TABLA 6

	Ensayo 9	Ensayo 10
Relación de carga	8,6	10,1
Concentración de codeína en la alimentación	23,83 gramos/litro	16,61 gramos/litro
pH de la alimentación	3,6	8,5
Ácido para la disolución de la alimentación	Sulfúrico	Sulfúrico
Volumen de eluato antes de la fracción de codeína	3,4	4,5
Volumen de eluato de la fracción de codeína	10,0	9,5
Volumen de eluato de la fracción de color	4,3	3,6
Rendimiento de codeína en la fracción de codeína	98,9%	43,6%
Pureza de codeína en la fracción de codeína, % de área	99,6	100,0
Color de la solución de codeína*	0,072	0,122

* Medido en un espectrofotómetro a 400 nanómetros UV

Con ambos ensayo 9 y ensayo 10, la codeína se sintetizó de la morfina. El producto de reacción requirió purificación adicional, como se describe previamente, para eliminar impurezas y colores. El ensayo 9 recuperó un rendimiento de 98,9% y el ensayo 10 recuperó un rendimiento de 43,6%, usando ambos ensayos el mismo volumen de eluato. Una posible razón para la menor recuperación en el ensayo 10 fue el mayor pH de 8,5 para la solución de alcaloide crudo comparado con un pH de 3,6 para la solución de alcaloide crudo en el ensayo 9. La razón para esto se cree que al pH más alto más codeína está presente como alcaloide de codeína, que se retiene mucho más fuertemente que una sal de sulfato de codeína.

Aunque la realización preferida de la presente invención y el método de usar la misma han sido descritos en la anterior memoria descriptiva con considerables detalles, se tiene que entender que se pueden hacer modificaciones a la invención que no exceden del alcance de las reivindicaciones adjuntas y formas modificadas de la presente invención hechas por otros expertos en la técnica a la que pertenece la invención se considerarán infracciones de esta invención cuando aquellas formas modificadas entren dentro del alcance reivindicado de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para separar al menos un alcaloide narcótico seleccionado de morfina, codeína, oripavina, tebaína, papaverina y narcotina, usando cromatografía preparativa de fase inversa, que comprende:
5 cargar medio de la fase estacionaria en una columna cromatográfica;
alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica;
10 aplicar al menos una fase móvil a la columna cromatográfica; y
recuperar al menos un eluato de alcaloide narcótico de la columna cromatográfica, en el que
15 la relación de carga, que es la masa del medio de la fase estacionaria dividida por la masa de la solución de alcaloide crudo, es 1:1 hasta 1:1000, y
el medio de la fase estacionaria es hidrófobo.
2. El método según la reivindicación 1, en el que, cuando el medio de la fase estacionaria se carga en la columna cromatográfica, el medio de la fase estacionaria está suspendido en una solución.
3. El método según la reivindicación 2, en el que la solución se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, agua, metanol, etanol e isopropanol.
- 25 4. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria se selecciona del grupo que consiste en partículas de sílice, óxido de titanio, óxido de circonio y polímero.
5. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria incluye componentes seleccionados del grupo que consiste en grupos fenilo, grupos ciano y cadenas de carbono de dos (2) hasta treinta (30) átomos de carbono.
- 30 6. El método según la reivindicación 4, en el que el medio de la fase estacionaria incluye componentes seleccionados del grupo que consiste en grupos fenilo, grupos ciano y cadenas de carbono de dos (2) hasta treinta (30) átomos de carbono.
- 35 7. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria incluye al menos 0,255 kilogramos del medio de la fase estacionaria.
- 40 8. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria incluye al menos una partícula con un tamaño que está en un intervalo desde alrededor de 1 micrómetro hasta alrededor de 200 micrómetros, y preferentemente desde alrededor de 20 micrómetros hasta alrededor de 50 micrómetros.
9. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria incluye al menos una partícula con al menos un poro, en el que el al menos un poro tiene un tamaño que está en un intervalo desde alrededor de 30 Angstroms hasta alrededor de 1.000 Angstroms.
- 45 10. El método según la reivindicación 1, en el que el medio de la fase estacionaria incluye al menos una partícula, en el que la al menos una partícula tiene una superficie específica que está en un intervalo desde alrededor de 100 metros cuadrados/gramo hasta alrededor de 1.000 metros cuadrados/gramo.
- 50 11. El método según la reivindicación 1, en el que después de cargar el medio de la fase estacionaria y antes de alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica, incluye además eliminar fluido del medio de la fase estacionaria.
- 55 12. El método según la reivindicación 1, en el que después de cargar el medio de la fase estacionaria y antes de alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica, incluye además:
comprimir el medio de la fase estacionaria para crear un lecho empaquetado; y
60 lavar el lecho empaquetado del medio de la fase estacionaria con una solución ácida.
13. El método según la reivindicación 1, en el que la solución de alcaloide narcótico crudo incluye alcaloides narcóticos crudos disueltos en una solución ácida.
- 65 14. El método según la reivindicación 1, que incluye además filtrar la solución de alcaloide narcótico crudo.

ES 2 312 798 T3

15. El método según la reivindicación 1, que incluye además añadir un reactivo a la solución de alcaloide narcótico crudo.

5 16. El método según la reivindicación 15, en el que el reactivo se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, dodecilsulfato sódico, heptanosulfonato sódico y sulfato amónico.

10 17. El método según la reivindicación 15, en el que el reactivo es 0,5 por ciento en volumen hasta 5,0 por ciento en volumen de la solución de alcaloide narcótico crudo, y preferentemente 2,0 por ciento en volumen hasta 2,5 por ciento en volumen de la solución de alcaloide narcótico crudo.

18. El método según la reivindicación 15, en el que el pH de la solución de alcaloide narcótico crudo está en un intervalo desde alrededor de 3,0 hasta alrededor de 3,5.

15 19. El método según la reivindicación 1, en el que una relación de carga de una masa del medio de la fase estacionaria a la solución de alcaloide narcótico crudo está en un intervalo desde alrededor de 1 a 1 hasta alrededor de 1 a 1.000, preferentemente desde alrededor de 1 a 3 hasta alrededor de 1 a 40, y preferentemente desde alrededor de 1 a 10 hasta alrededor de 1 a 30.

20 20. El método según la reivindicación 1, en el que alimentar una solución de alcaloide narcótico crudo en la columna cromatográfica incluye alimentar al menos 0,255 gramos de la solución de alcaloide narcótico crudo, preferentemente al menos 6,38 gramos de la solución de alcaloide narcótico crudo, y preferentemente al menos 8,50 gramos de la solución de alcaloide narcótico crudo.

25 21. El método según la reivindicación 1, en el que recuperar al menos un eluato de alcaloide narcótico de la columna cromatográfica incluye recuperar al menos 0,255 gramos del al menos un eluato de alcaloide narcótico.

30 22. El método según la reivindicación 1, en el que la carga del medio de la fase estacionaria en la columna cromatográfica incluye cargar al menos 0,255 kilogramos del medio de la fase estacionaria, alimentar un narcótico crudo es como se describe en la reivindicación 20 y recuperar al menos un eluato de alcaloide narcótico de la columna cromatográfica incluye recuperar al menos 0,255 gramos del al menos un eluato de alcaloide narcótico.

35 23. El método según la reivindicación 1 o 22, en el que recuperar al menos un eluato de alcaloide narcótico de la columna cromatográfica incluye recuperar al menos 6,38 gramos del al menos un eluato de alcaloide narcótico, preferentemente al menos 8,50 gramos del al menos un eluato de alcaloide narcótico y preferentemente al menos un (1) litro del al menos un eluato de alcaloide narcótico.

24. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye una solución ácida y el eluato de alcaloide narcótico incluye morfina.

40 25. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye una solución ácida y el eluato de alcaloide narcótico incluye codeína.

26. Un método según la reivindicación 1, en el que el alcaloide narcótico crudo comprende morfina y codeína, seguido por

45 recuperar eluato de morfina y eluato de codeína de la columna cromatográfica;

convertir el eluato de morfina en una codeína sintetizada;

50 alimentar la codeína sintetizada a la columna cromatográfica; y

recuperar la codeína sintetizada de la columna cromatográfica.

55 27. El método según la reivindicación 26, que incluye además:

añadir una solución cáustica al eluato de codeína y la codeína sintetizada para precipitar codeína; y

separar la codeína precipitada de la solución cáustica.

60 28. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye una solución ácida y el eluato de alcaloide narcótico incluye oripavina.

29. El método según las reivindicaciones 12, 13, 24, 25 y 28, en el que la solución ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido láctico y ácido tartárico.

65 30. El método según las reivindicaciones 24, 25 y 28, en el que la solución ácida tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5.

ES 2 312 798 T3

31. El método según la reivindicación 24 o 28, que incluye además:

añadir una solución cáustica al eluato de morfina u oripavina para precipitar morfina u oripavina, respectivamente;

y

separar la morfina u oripavina de la solución cáustica.

32. El método según la reivindicación 31, en el que la solución cáustica se añade al eluato de oripavina para ajustar el pH en un intervalo desde alrededor de 8 hasta alrededor de 10.

33. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye un disolvente y el eluato de alcaloide narcótico incluye tebaína.

34. El método según la reivindicación 33, que incluye además:

evaporar el eluato de tebaína, que también incluye una solución de acetato, para concentrar el eluato de tebaína;

añadir una solución cáustica al eluato de tebaína concentrado para precipitar tebaína; y

separar la tebaína precipitada de la solución cáustica.

35. El método según la reivindicación 34, en el que la solución cáustica se añade al eluato de tebaína para ajustar el pH de forma que el pH está por encima de 9.

36. El método según la reivindicación 25 o 33, que incluye además:

evaporar el eluato de codeína o tebaína para concentrar el eluato de codeína o tebaína;

al menos una extracción del eluato de codeína o tebaína concentrado con un disolvente orgánico;

al menos una reextracción con una solución ácida;

añadir una solución cáustica al eluato de codeína o tebaína concentrado para precipitar codeína o tebaína, respectivamente; y

separar la codeína o tebaína precipitadas de la solución cáustica.

37. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la concentración de tebaína en el eluato de tebaína está en un intervalo desde alrededor de 1 gramo/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro, preferentemente desde alrededor de 3 gramo/litro hasta alrededor de 4 gramos/litro.

38. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la al menos una extracción del eluato de tebaína concentrado con un disolvente orgánico es a un pH en un intervalo desde alrededor de 5 hasta alrededor de 11, preferentemente desde alrededor de 6 hasta alrededor de 7.

39. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye una relación de disolvente orgánico a solución acuosa en un intervalo desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 5,0, y preferentemente desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 3,0.

40. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye un intervalo de pH desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 4,0, y preferentemente desde alrededor de 3,0 hasta alrededor de 3,5.

41. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la solución ácida incluye ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico y ácido oxálico.

42. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que añadir una solución cáustica al eluato de tebaína concentrado para precipitar tebaína incluye una concentración del eluato de tebaína en un intervalo desde alrededor de 1 gramo/ litro hasta alrededor de 20 gramos/litro, y preferentemente desde alrededor de 2 gramo/litro hasta alrededor de 6 gramos/litro.

43. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que añadir una solución cáustica al eluato de tebaína concentrado para precipitar tebaína incluye además añadir un disolvente orgánico.

44. El método según la reivindicación 43, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol y metanol.

ES 2 312 798 T3

45. El método según la reivindicación 43, en el que el disolvente orgánico tiene una concentración en un intervalo desde alrededor de 5 por ciento en volumen hasta alrededor de 20 por ciento en volumen, y preferentemente desde alrededor de 8 por ciento en volumen hasta alrededor de 12 por ciento en volumen.

5 46. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la solución cáustica se añade al eluato de tebaína para ajustar el pH de forma que el pH sea al menos 10.

47. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, en el que la solución cáustica se añade al eluato de tebaína para ajustar el pH de forma que el pH sea al menos 10 a una temperatura en
10 un intervalo desde alrededor de 20 grados Celsius hasta alrededor de 80 grados Celsius, y preferentemente desde alrededor de 50 grados Celsius hasta alrededor de 60 grados Celsius.

48. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de alcaloide narcótico incluye codeína, en el que la concentración de codeína en el eluato de codeína está en un intervalo desde alrededor de 2 gramo/litro hasta alrededor
15 de 30 gramos/litro, preferentemente desde alrededor de 15 gramo/litro hasta alrededor de 25 gramos/litro.

49. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de alcaloide narcótico incluye codeína, en el que la al menos una extracción del eluato de codeína concentrado con un disolvente orgánico es a un pH de al menos 10, y preferentemente al menos 11,5.

50. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de alcaloide narcótico incluye codeína, en el que la al menos una extracción del eluato de codeína concentrado con un disolvente orgánico incluye una relación de disolvente orgánico a solución acuosa en un intervalo desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 3,0, y preferentemente desde alrededor de 0,8 hasta alrededor de 1,2.

51. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye codeína, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye una relación de disolvente orgánico a solución acuosa en un intervalo desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 3,0.

52. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye codeína, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye una relación de disolvente orgánico a solución acuosa en un intervalo desde alrededor de 1,6 hasta alrededor de 2,4.

53. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye codeína, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye un pH que está por debajo de 5,0, y preferentemente por debajo de 3,5.

54. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye codeína, en el que la solución ácida incluye ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico y ácido
40 fosfórico.

55. El método según la reivindicación 36, en el que la al menos una reextracción con una solución ácida incluye agitar durante un periodo de tiempo predeterminado y va seguida por dejar sedimentar la solución durante un periodo de tiempo predeterminado.

56. El método según la reivindicación 55, en el que el periodo de tiempo predeterminado para agitar es al menos un (1) minuto durante la al menos una reextracción del eluato de codeína concentrado con un disolvente orgánico y el periodo de tiempo predeterminado para sedimentar es al menos un (1) minuto.

57. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye un disolvente y el eluato de alcaloide narcótico incluye narcotina.

58. El método según la reivindicación 33 o 57, en el que el disolvente tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5.

59. El método según la reivindicación 57, que incluye además:

evaporar el eluato de narcotina, que también incluye acetato, para concentrar el eluato de narcotina;

60 añadir una solución cáustica al eluato de narcotina concentrado para precipitar narcotina; y

separar la narcotina precipitada de la solución cáustica.

60. El método según la reivindicación 59, en el que la solución cáustica se añade al eluato de narcotina para ajustar el pH en un intervalo desde alrededor de 3,5 hasta alrededor de 5,5.

ES 2 312 798 T3

61. El método según la reivindicación 57, que incluye además:

evaporar el eluato de narcotina, que también incluye acetato, para concentrar el eluato de narcotina;

al menos una extracción del eluato de narcotina concentrado con un disolvente orgánico;

añadir una solución cáustica al eluato de narcotina concentrado para precipitar narcotina; y

separar la narcotina precipitada de la solución cáustica.

62. El método según la reivindicación 61, en el que la concentración de narcotina en el eluato de narcotina está en un intervalo desde alrededor de 2 gramo/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro, y preferentemente desde alrededor de 6 gramo/litro hasta alrededor de 7 gramos/litro.

63. El método según la reivindicación 61, en el que la al menos una extracción del eluato de narcotina concentrado con un disolvente orgánico es a un pH en un intervalo desde alrededor de 3,0 hasta alrededor de 5,0, y preferentemente desde alrededor de 3,9 hasta alrededor de 4,1.

64. El método según la reivindicación 36 o 61, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en tolueno, acetato de etilo, cloroformo, isobutanol y hexano.

65. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína, o la reivindicación 61, en el que la al menos una extracción del eluato de tebaína o narcotina concentrado con un disolvente orgánico incluye una relación de disolvente orgánico a solución acuosa en un intervalo desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 3,0, y preferentemente desde alrededor de 0,9 hasta alrededor de 1,2.

66. El método según la reivindicación 36 o 61, en el que la al menos una extracción del eluato de codeína, tebaína o narcotina con un disolvente orgánico incluye añadir una base.

67. El método según la reivindicación 66, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido amónico e hidróxido potásico.

68. El método según la reivindicación 66, en el que eluato de narcótico incluye narcotina, o la reivindicación 36, en el que la base incluye hidróxido sódico que puede variar desde alrededor de 50 miligramos/mililitro hasta alrededor de 750 miligramos/mililitro, preferentemente desde alrededor de 150 miligramos/mililitro hasta alrededor de 350 miligramos/mililitro.

69. El método según la reivindicación 36 o 61, en el que la al menos una extracción del eluato de codeína, tebaína o narcotina concentrado con un disolvente orgánico incluye agitar durante un periodo de tiempo predeterminado y dejar sedimentar durante un periodo de tiempo predeterminado.

70. El método según la reivindicación 69, en el que el eluato de narcótico incluye tebaína o narcotina, en el que el periodo de tiempo predeterminado para agitar es al menos un (1) minuto durante la al menos una extracción del eluato de narcotina concentrado con un disolvente orgánico y el periodo de tiempo predeterminado para sedimentar es al menos diez (10) minutos durante la al menos una extracción del eluato de narcotina concentrado.

71. El método según la reivindicación 69, en el que el eluato de narcótico incluye codeína, en el que el periodo de tiempo predeterminado para agitar es al menos un (1) minuto durante la al menos una extracción del eluato de codeína concentrado con un disolvente orgánico y el periodo de tiempo predeterminado para sedimentar es al menos un (1) minuto.

72. El método según la reivindicación 61, en el que añadir una solución cáustica al eluato de narcotina concentrado para precipitar narcotina incluye una concentración de eluato de narcotina en un intervalo desde alrededor de 2 gramo/litro hasta alrededor de 10 gramos/litro, y preferentemente desde alrededor de 4 gramo/litro hasta alrededor de 8 gramos/litro.

73. El método según la reivindicación 61, en el que antes de añadir de una solución cáustica al eluato de narcotina concentrado para precipitar narcotina incluye añadir una solución ácida.

74. El método según la reivindicación 61, en el que la solución ácida incluye ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido clorhídrico, ácido orgánico y ácido mineral.

75. El método según la reivindicación 61, tras añadir la solución ácida hay un intervalo de pH que es desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 3,5, y preferentemente desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 3,2.

76. El método según las reivindicaciones 27, 31, 35, 36, 59 y 61, en el que la solución cáustica se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico y sales de carbonato de metales alcalinos.

ES 2 312 798 T3

77. El método según la reivindicación 61, en el que la solución cáustica se añade al eluato de narcotina para ajustar el pH de forma que el pH esté en un intervalo desde alrededor de 4,0 hasta alrededor de 12,0, y preferentemente desde alrededor de 4,9 hasta alrededor de 5,2.

5 78. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico contiene tebaína, o la reivindicación 61, en el que la solución cáustica tiene una concentración en un intervalo desde alrededor de 100 gramo/litro hasta alrededor de 500 gramos/litro, y preferentemente desde alrededor de 200 gramo/litro hasta alrededor de 300 gramos/litro.

10 79. El método según la reivindicación 36, en el que el eluato de narcótico contiene tebaína, o la reivindicación 61, en el que separar la tebaína o narcotina precipitadas de la solución cáustica es a una temperatura final menor que 25 grados Celsius.

15 80. El método según la reivindicación 1, en el que la al menos una fase móvil incluye un disolvente y el eluato de alcaloide narcótico incluye papaverina.

81. El método según la reivindicación 33, 57 u 80, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, metanol e isopropanol.

20 82. El método según la reivindicación 1, que incluye además reutilizar el medio de la fase estacionaria después de recuperar todos los eluatos de narcótico reconduciendo las impurezas fuera de una porción superior de la columna de cromatografía preparativa aplicando otra fase móvil a la columna de cromatografía preparativa.

25 83. El método según la reivindicación 1, en el que
la al menos una fase móvil es una solución ácida, y
el al menos un eluato de alcaloide narcótico es un eluato de morfina, un eluato de codeína y después un eluato de oripavina de la columna cromatográfica; y el método comprende además

30 aplicar al menos un disolvente orgánico a la columna cromatográfica; y
recuperar un eluato de tebaína y después un eluato de narcotina de la columna cromatográfica.

35 84. Un método según la reivindicación 83, en el que la solución ácida tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5;

y las etapas de aplicar al menos un disolvente orgánico y recuperar los eluatos de tebaína y narcotina comprenden
40 aplicar un primer disolvente orgánico a la columna cromatográfica, en el que el primer disolvente orgánico tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5;

recuperar un eluato de tebaína eluato de narcotina de la columna cromatográfica;

45 aplicar un segundo disolvente orgánico a la columna cromatográfica, en el que el segundo disolvente orgánico tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5; y

recuperar un eluato de narcotina de la columna cromatográfica.

50 85. Un método según la reivindicación 83, en el que la solución ácida tiene un pH que está en un intervalo desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5; y

la etapa de aplicar una solución ácida va seguida por

55 recuperar un eluato de morfina de la columna cromatográfica;

añadir una solución cáustica al eluato de morfina para precipitar;

separar la morfina precipitada de la solución cáustica;

60 recuperar un eluato de codeína de la columna cromatográfica;

evaporar el eluato de codeína para concentrar el eluato de codeína;

65 añadir una solución cáustica al eluato de codeína concentrado para precipitar codeína;

separar la codeína precipitada de la solución cáustica;

recuperar un eluato de oripavina de la columna cromatográfica;

ES 2 312 798 T3

añadir una solución cáustica al eluato de oripavina para precipitar oripavina;

separar la oripavina precipitada de la solución cáustica;

5 y las etapas de aplicar el al menos un disolvente orgánico y recuperar los eluatos de tebaína y después de narcotina comprenden:

aplicar un primer disolvente orgánico a la columna cromatográfica;

10 recuperar un eluato de tebaína eluato de narcotina de la columna cromatográfica;

evaporar el eluato de tebaína, que también incluye una solución de acetato, para concentrar el eluato de tebaína;

añadir una solución cáustica al eluato de tebaína concentrado para precipitar tebaína;

15 separar la tebaína precipitada de la solución cáustica;

aplicar un segundo disolvente orgánico a la columna cromatográfica;

20 recuperar un eluato de narcotina de la columna cromatográfica;

evaporar el eluato de narcotina, que también incluye acetato, para concentrar el eluato de narcotina;

añadir una solución cáustica al eluato de narcotina concentrado para precipitar narcotina; y

25 separar la narcotina precipitada de la solución cáustica.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

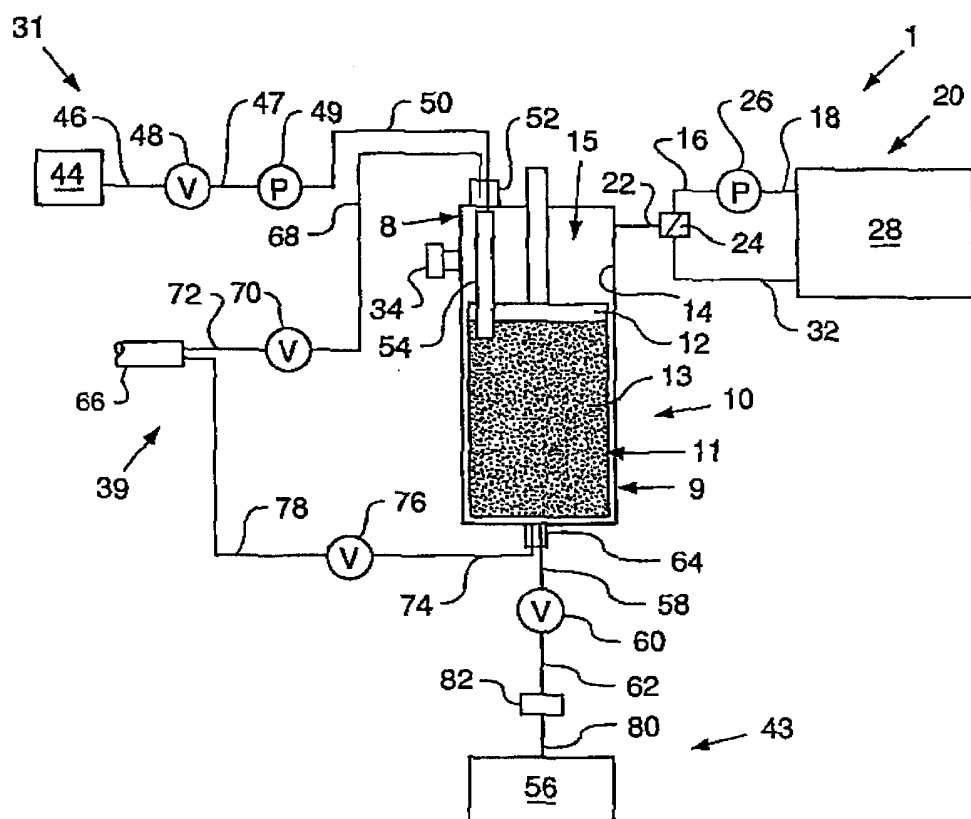
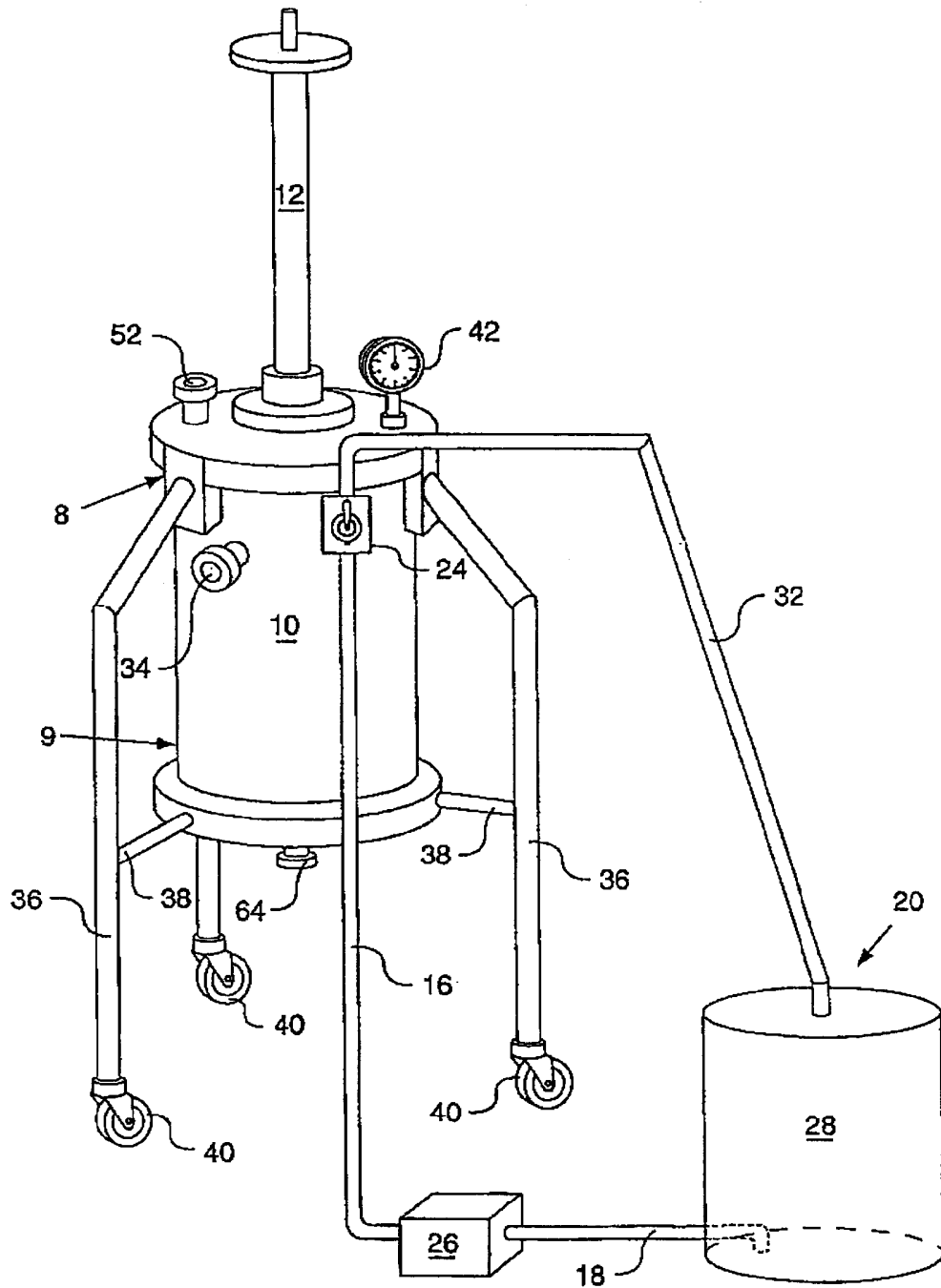


FIG. 2.



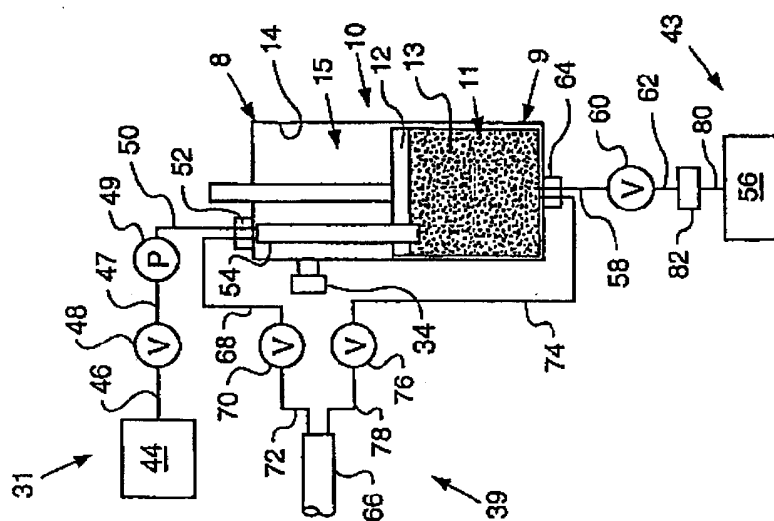


FIG. 3 -

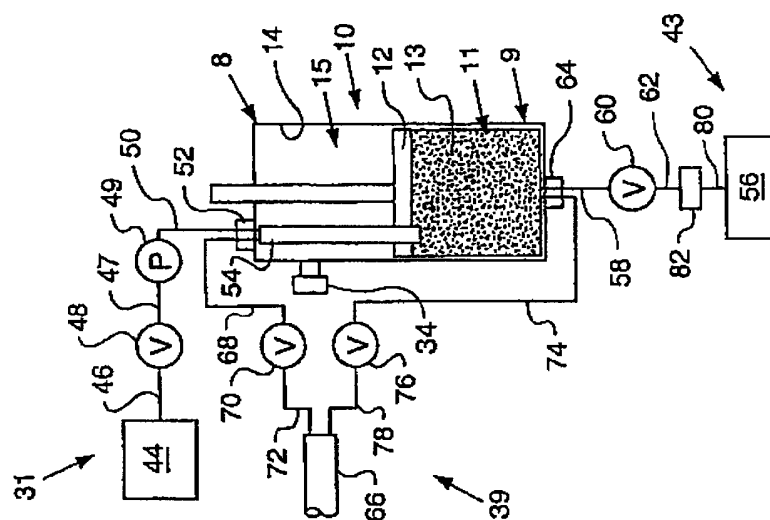


FIG. 4 -

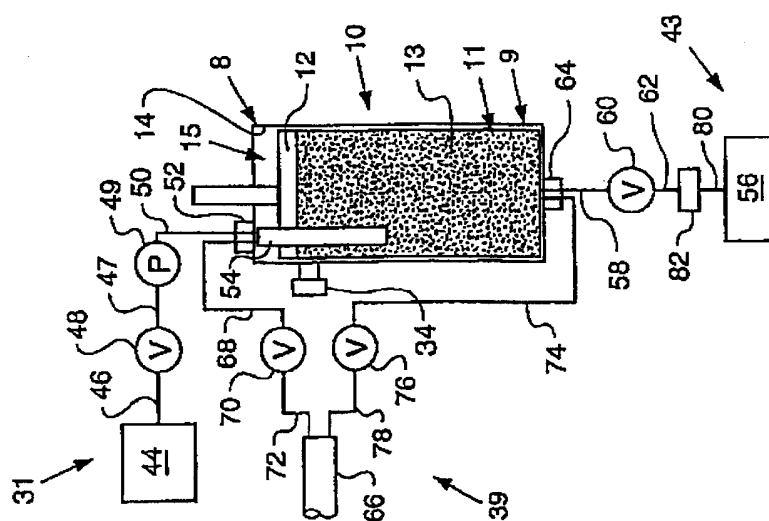


FIG. 5 -