



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 17 07 79

(21) (PV 5010—79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 31 01 83

206074 ✓

(11) (B1)

(51) Int. Cl³

C 07 C 103/50

(75)

Autor vynálezu

KŮRKA JAROSLAV, ČERNOŠICE a
MÍTINKO VOJTĚCH, PRAHA

[54] Způsob výroby hydrochloridu trimekainu

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu trimekainu anestetika amidového typu, používaného k infiltrační a svodné anestezii, zejména v tzv. malé chirurgii. Trimekain se připravuje v podstatě podle literárních údajů N. Löfgrena se sp. [vensk. Kim. Vid. 58, 206, 1946; Arkiv. Mineral. Geol. 22 A, č. 18, 1, 1946] kondenzací diethylaminu s chloracetylmessidinem v inertním rozpouštědle, uvolněním příslušné báze a jejím převedením za obvyklých podmínek na hydrochlorid.

Podle současně dostupných podkladů technologických postupů se hydrochlorid trimekainu připravuje v provozním měřítku srážením etherického roztoku báze za intenzivního míchání vypočteným množstvím etherického roztoku chlorovodíku. Tento postup je výhodný tím, že se v etherickém roztoku převede báze kvantitativně na hydrochlorid. Při použití alkoholů, například methanolu nebo ethanolu, nebylo nikdy možno dosáhnout vysokých výtěžků hydrochloridu a ostatní inertní rozpouštědla nebyla vhodná vzhledem ke struktuře hydrochloridu a tím i k technickým obtížím při separaci. Aceton nebyl zatím pro tuto technologii uvažován, poněvadž tvoří reakci s bezvodým chlorovodíkem mesityloxid, který pak reaguje s další molekulou acetonu za vzniku foronu a

jiných produktů o vyšší molekulové hmotnosti, které komplikují izolaci čistého produktu.

Při potřebě podstatného zvýšení výroby hydrochloridu trimekainu bylo nutno otázku vhodné a bezpečné technologie řešit. Příprava absolutního etheru a manipulace s jeho velkými objemy, jeho regenerace a skladování při relativně vysoké výrobě způsobuje značné obtíže a při zvýšeném nároku na provozní bezpečnost je uvedená technologie velmi nevhodná. Z těchto důvodů byly nově prověřovány možnosti náhrady etheru jinými rozpouštědly. Bylo prokázáno, že při dodržení určitých podmínek lze vyrábět hydrochlorid trimekainu i v prostředí acetonu za zachování vysoké výtěžnosti a kvality substance.

Na základě získaných poznatků byl vypracován způsob výroby hydrochloridu trimekainu neutralizací báze etherickým roztokem chlorovodíku, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se neutralizace provádí v prostředí bezvodého acetonu, při teplotě 0 až 10 °C, do hodnoty pH reakční směsi 2,5 až 3,5, načež se izolovaný surový hydrochlorid čistí krystalizací ze směsi acetonu s ethanolem, s výhodou v objemovém poměru 10,0 : 1,0 až 1,5.

Při srážení báze trimekainu etherickým

roztokem chlorovodíku za intenzivního míchání při nízké teplotě, s výhodou při 0 až 5 °C, dochází ke kyselé katalyzované reakci acetonu v tak nepatrné míře, že to nemá vliv ani na vlastní reakci ani na kvalitu produktu. V souvislosti s tímto zjištěním bylo možno též pozměnit i technologii krystalizace surového produktu, a to tak, že se používá směsi acetonu s ethanolem ve výše uvedeném složení. Tímto opatřením se také v tomto stupni podařilo vyloučit z výroby ether, který se používal při krystalizaci z alkoholů ke kvantitativnímu vyloučení hydrochloridu, v alkoholech poměrně dost rozpustného.

Způsob podle vynálezu představuje významným přínos k bezpečnosti práce za současné ekonomizace výroby důležitého přípravku. Dosahovaná kvalita vyrobeného hydrochloridu trimekainu odpovídá lékopisným požadavkům, výtěžky jsou velmi dobré.

Blížší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z příkladu provedení.

Příklad provedení

Do suchého duplikátoru obsahu 200 litrů se umístí 80 litrů bezvodého acetonu, 37,60 kg báze trimekainu a vzniklý roztok se za míchání ochladí na teplotu 0 až 10 °C. Při této teplotě se nyní připustí během 30 minut roztok chlorovodíku v bezvodém etheru tak, aby konečná hodnota pH byla 3. Spotřeba roztoku chlorovodíku při koncentraci 20 až 25 % se pohybuje okolo 30 litrů. Po přidání chlorovodíku se při teplotě 0 až 10 °C míchá ještě 4 až 5 hodin a vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší při teplotě do 50 °C. Získaný suchý produkt (výtěžek 42,0 kg, tj. 97,4 % teorie, vztaženo na bázi) se ve stejném zařízení jako výše rozpustí za mírného varu ve směsi 100 litrů acetonu a 15 litrů ethanolu, nechá se vychladnout na 45 °C, zfiltruje s 0,5 kg aktivního uhlí a chladí do druhého dne při teplotě 5 až 10 °C. Čistý krystalický hydrochlorid se zfiltruje, promyje acetonem a suší při 50 °C. Výtěžek 38,50 kg, tj. 91,6 % teorie, vztaženo na surový hydrochlorid.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby hydrochloridu trimekainu neutralizací báze etherickým roztokem chlorovodíku, vyznačující se tím, že se neutralizace provádí v prostředí bezvodého acetonu, při teplotě 0 až 10 °C, do hodnoty pH reak-

ční směsi 2,5 až 3,5, načež se izolovaný surový hydrochlorid čistí krystalizací ze směsi acetonu s ethanolem, s výhodou v objemovém poměru 10,0 : 1,0 až 1,5.