



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

223100
(11) (B1)

(22) Prihlášené 23 04 82
(21) (PV 2895-82)

(40) Zverejnené 31 12 82

(45) Vydané 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/00
C 07 D 489/02

(75)
Autor vynálezu

ČERNÝ JOZEF ing., PROKSA BOHUMIL ing. CSc., HLOHOVEC, BREZOVSKÝ
ZDENKO, PIEŠŤANY

(54) Spôsob čistenia kodeínu syntetizovaného z morfínu

1

2

Spôsob čistenia kodeínu syntetizovaného z morfínu. Vynález sa týka výroby kodeínu metylizáciou morfínu. Účelom vynálezu je zlepšenie kvality kodeínu v tom zmysle, aby vyhovoval liekopisným požiadavkám na obsah cudzích organických látok. Uvedený účel sa dosiahne extrakciou surového kodeínu rozpusteného vo vodnom roztoku kyseliny, extrakciou organickým rozpúšťadlom, vyzrážaním bázy kodeínu z vodnej vrstvy a kryštalizácií kodeínu z vodného roztoku kyseliny fosforečnej. Oblasťou použitia je farmaceutický priemysel.

Vynález sa týka spôsobu čistenia kodeínu syntetizovaného z morfinu od vedľajších produktov metylizácie.

Podľa liekopisných požiadaviek v kodeíne pripravenom synteticky z morfinu, nemajú byť cudzie organické látky, avšak v kodeíne bola dokázaná prítomnosť 6-metylkodeínu (Pfeifer S., Pharmazie 18, 409, 1963) a α -metylmorfinmetínu (Demina L. G. a spol., Ž. prikl. chim. 38, 399, 1965). 6-Metylkodeín sa zo surového kodeínu izoloval niekoľkonásobnou kryštalizáciou z éteru (Pfeifer S., Pharmazie 18, 409, 1963), α -metylmorfinmetín sa získal kombináciou delenia na ionomeničoch a frakčnej kryštalizácie síranových solí (Demina L. G. a spol., Ž. prikl. chim. 38, 399, 1965). Tieto postupy boli zamerané na izoláciu príslušných čistých látok v laboratórnom merítku a nie sú aplikovateľné na priemyselné čistenie kodeínu. V kodeíne sa našli aj ďalšie vedľajšie produkty typu chlorovaných 3-O-alkyl a 3-O-alkenylderivátov morfinu o odstraňovaní ktorých v literatúre niet žiadnej zmienky.

Odstraňovanie všetkých uvedených látok zo surového kodeínu sa vyriešilo postupom, ktorý je predmetom tohoto vynálezu a ktorý spočíva v tom, že surový kodeín sa rozpustí vo vodnom roztoku organickej alifatickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 alebo 2, alebo vo vodnom roztoku anorganickej kyseliny napríklad kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví na hodnotu 4,0 až 5,5, s výhodou na 4,5, vodný roztok sa extrahuje chlorovaným organickým rozpúšťadlom, na-

príklad chloroformom alebo trichlóretylénom, z vodnej vrstvy sa vyzráža kodeín úpravou pH na hodnotu 8,0, vylúčená báza kodeínu sa rozpustí v 2 — 5, s výhodou v 3,5 násobnom množstve kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví na hodnotu 3,5 až 4,5, s výhodou na hodnotu 4,2, roztok sa nechá kryštalizovať a vylúčený fosforečnan kodeína sa odfiltruje a popripade sa zo soli uvoľní kodeín.

Bližšie podrobnosti postupu podľa vynálezu sú zrejmé z príkladu prevedenia.

Príklad 1

Surová kodeínová báza (100 g) sa rozpustí v 200 ml vodného roztoku kyseliny octovej (2 mol . l⁻¹), pH sa upraví na hodnotu 4,5, roztok sa extrahuje 3-krát po 50 ml chloroformu, vodná vrstva sa odfarbí s 3 g aktívneho uhlia a prefiltruje sa. Z číreho filtrátu sa kodeínová báza vyzráža úpravou pH na hodnotu 8 prídavkom hydroxidu amónneho. Vylúčená kodeínová báza sa odfiltruje, premyje vodou, suspenduje sa v 240 ml destilovanej vody, pridá sa 20 ml koncentrovanej kyseliny fosforečnej, roztok sa zahreje do úplného rozpustenia kodeínovej bázy (40 °C), pH sa upraví prídavkom kodeínovej bázy na hodnotu 4,2, roztok sa naočkuje niekoľkými kryštálkami fosforečnanu kodeína a odloží sa ku kryštalizácii. Vykrýštalizovaný fosforečnan kodeína sa odfiltruje, premyje s 50 ml 60 %-ného vodného etylalkoholu a vysuší sa.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob čistenia kodeínu syntetizovaného z morfinu od vedľajších produktov metylizácie, vyznačujúci sa tým, že surový kodeín sa rozpustí vo vodnom roztoku organickej alifatickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 alebo 2, alebo vo vodnom roztoku anorganickej kyseliny s výhodou kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví na hodnotu 4,0 až 5,5, s výhodou na hodnotu 4,5, vodný roztok sa extrahuje chlorovaným organickým rozpúšťadlom, s výhodou chloroformom alebo tri-

chlóretylénom, z vodnej vrstvy sa vyzráža kodeín úpravou pH na hodnotu 8,0, vylúčená báza kodeínu sa rozpustí v 2 — 5, s výhodou v 3,5-násobnom množstve vodného roztoku kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví na hodnotu 3,5 až 4,5, s výhodou na hodnotu 4,2, roztok sa nechá kryštalizovať a vylúčený fosforečnan kodeína sa odfiltruje a zo získanej soli sa popripade uvoľní kodeín.