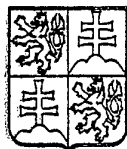


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 517

ČESKÁ
A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO
VYNÁLEZY

(21) Číslo přihlášky: **6197-90**

(22) Přihlášeno: 12. 12. 90

(40) Zveřejněno: 12. 08. 92

(47) Uděleno: 28. 12. 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 02. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 489/02

// **A 61 K 31/645**

(73) Majitel patentu:

SLOVAKOFARMA š. p., Hlohovec, CS;

(72) Původce vynálezu:

Kmetty Gejza ing., Hlohovec, CS;

Varga Ivan ing., Hlohovec, CS;

Kacina Roman ing., Hlohovec, CS;

Gömöry Juraj ing., Hlohovec, CS;

(54) Název vynálezu:

**Spôsob čistenia kodeínu pripraveného
metylizáciou morfinu**

(57) Anotace:

Vynález rieši prípravu kodeínu v liekopisnej kvalite bez vedľajších látok vznikajúcich pri metylizácii morfinu extrakciou pripraveného kodeínu v organickom rozpúšťadle do vodného roztoku anorganickej alebo organickej kyseliny v rozmedzí hodnôt pH 7 až 5,4 s výhodou v rozmedzí 6,8 až 6,0, po oddelení vodnej vrstvy jej extrakciou chlórovaným organickým rozpúšťadlom, vyzrážaním kodeínovej bázy, jej rozpustením v etanole a kryštalizáciou z vodnoalkoholického roztoku kyseliny fosforečnej vo forme fosforečnanu kodeínu v liekopisnej kvalite podľa požiadavky nemeckého liekopisu DAB 9. Oblasťou použitia je farmaceutický priemysel.

CS 277 517 B6

Spôsob čistenia kodeinu pripraveného metylizáciou morfinu

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby chemických substancií, konkrétne čistenia kodeinu pripraveného metylizáciou morfinu.

Doterajší stav

Požiadavky liekopisných kvalitatívnych parametrov farmaceutických substancií pripravených synteticky obmedzujú alebo úplne vylučujú prítomnosť vedľajších látok.

Kodein, ako účinná látka pre výrobu farmaceutických prípravkov je v prevažnej miere vyrábaná synteticky metylizáciou morfinu izolovaného z toboliek maku. Vedľajšie látky vznikajúce pri metylizácii morfinu boli identifikované. Prítomnosť 6-metylkodeinu bola popísaná S. Pfeiferom: Pharmazie 18, 409, 1963, ktorý ho izoloval viacnásobnou kryštalizáciou kodeinu pripraveného metylizáciou. Demina, L.G. a spol.: Ž.prikl.chim. 38, 399, 1965 popísali izoláciu alfa-metylmorfinmetínu izolovaného kombináciou delenia na ionomeničoch a frakčnej kryštalizácie síranových solí. Čs. autorské osvedčenie č. 223 100 popisuje prítomnosť chlórovaných 2-0-alkyl a 3-0-alkenylderivátov a rieši spôsob čistenia kodeinu syntetizovaného z morfinu extrakciou vodného roztoku solí kodeinu chlórovaným organickým rozpúšťadlom v rozmedzí pH 4,0 až 5,5. Z vyššie popísaných postupov pre priemyselné čistenie kodeinu je vhodný len postup podľa čs. autorského osvedčenia č. 223 100. V priemyselne vyrábanom kodeine a jeho soliach čistených postupom podľa čs. autorského osvedčenia č. 223 100 bola dokázaná prítomnosť chlórovaného 3-0-(1,2-dichlórvinyl)-morfinu.

Podstata vynálezu

Čistenie kodeinu a jeho solí od vyššie popísaných vedľajších látok bolo vyriešené postupom, ktorého podstata spočíva v tom, že sa kodein extrahuje z organického rozpúšťadla, s výhodou z toluénového roztoku postupným pridávaním vodného roztoku anorganickej alebo organickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 alebo 2 v rozmedzí hodnôt pH 7,0 až 5,4, s výhodou v rozmedzí 6,8 až 6,0, vodný roztok po oddelení toluénovej vrstvy sa extrahuje chlórovaným organickým rozpúšťadlom, s výhodou trichlóretylénom, z vodnej vrstvy sa vyzráža kodeinová báza úpravou pH v rozmedzí 8 až 9, po oddelení sa kodeinová báza rozpustí v 3 až 5-násobnom množstve vodného alebo vodnoalkoholického roztoku kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví v rozmedzí 4,0 až 4,5 a nechá sa vykryštalizovať fosforečnan kodeinu, z ktorého po oddelení sa uvoľní kodeinová báza bez vedľajších látok.

Podrobnosti postupu podľa vynálezu sú zrejmé z príkladu prevedenia.

Príklad provedenia

Príklad 1

K 500 l toluénového roztoku kodeinu pripraveného metylizáciou morfinu s obsahom 35 kg kodeinovej bázy sa postupne za miešania pridáva 160 l 3,5%ného vodného roztoku kyseliny mravčej, potom sa zmeria pH vodnej vrstvy a upraví sa ďalším pridaním na 10 až 20 l vodného roztoku kys. mravčej na hodnotu 6,8. Vodná vrstva sa oddelí, s vodnou parou sa oddestilujú zbytky toluénu a extrahuje sa trikrát 50 l trichlóretylénu za miešania po dobu vždy 10 až 15 minút. Vodný roztok sa prefúkaním vodnou parou zbaví zbytkov trichlóretylénu a prečistí sa s 0,5 kg aktívneho uhlia. Z vodného roztoku mravčanu kodeinu sa vyzráža kodeinová báza čpavkovou vodou do pH 8,5. Kodeinová báza sa odfiltruje, vysuší. Získa sa cca 32 kg kodeinovej bázy, zbavenej vedľajších produktov metylizácie, ktorá sa rozpustí v 90 l etanolu, pridá sa 20 l 40%ného vodného roztoku kyseliny fosforečnej a nechá sa vykryštalizovať fosforečnan kodeinu pri pH 4,2. Vykryštalizovaný fosforečnan kodeinu sa odfiltruje, premyje 15 l 50%ného vodného etanolu a vysuší. Získa sa fosforečnan kodeinu vyhovujúci kvalitatívnymi parametrami nemeckému liekopisu DAB 9 čistotou a farebnosťou roztoku s obsahom 99,95 %.

Využitelnosť vynálezu

Vynález je využiteľný vo farmaceutickom priemysle.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Spôsob čistenia kodeinu pripraveného metylizáciou morfinu zahrňujúci extrakciu surového kodeinu vo vodnom roztoku anorganickej alebo organickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 alebo 2 chlórovaným organickým rozpúšťadlom, vyznačujúci sa tým, že roztok surového kodeinu v organickom rozpúšťadle, s výhodou v toluéne sa extrahuje postupným pridávaním vodného roztoku anorganickej alebo organickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 alebo 2 v rozmedzí hodnôt pH 7 až 5,4 s výhodou v rozmedzí 6,8 až 6,0, vodný roztok po oddelení toluénovej vrstvy sa extrahuje chlórovaným organickým rozpúšťadlom, s výhodou trichlóretylénom, z vodnej vrstvy sa vyzráža kodeinová báza úpravou pH v rozmedzí hodnôt 8 až 9, po oddelení sa kodeinová báza rozpustí v etanole a pridá sa vodný alebo vodnoalkoholický roztok kyseliny fosforečnej, pH roztoku sa upraví v rozmedzí 4 až 4,5 a nechá sa vykryštalizovať fosforečnan kodeinu, z ktorého po oddelení sa uvoľní kodeinová báza bez vedľajších látok.