

Oksykodon.

Oksykodon jest zazwyczaj przyjmowany doustnie (ze względu na dobrą biodostępność przy tej drodze podania), może być jednak również przyjmowany doodbytniczo oraz w postaci zastrzyków; dożylnie, domięśniowo lub podskórnio, zaś przy użytkowaniu rekreacyjnym praktykowane jest także wciąganie do nosa. Co więcej, stosuje się go niekiedy przy wykonywaniu znieczulenia podpajęczynówkowego i zewnątrzoponowego. Przyswajalność przy podaniu doustnym wynosi 60-87% (zakładając takie odchylenia procentowe w przyswajalności doustnej przyjmijmy, że wynosi ona około 75%), podobna jest przy podaniu doodbytniczym. W przypadku zażywania donosowego biodostępność jest stała i wynosi w przybliżeniu 50%. Substancja metabolizowana jest wątrobowo przy udziale cytochromu P450. Szczególne znaczenie mają w jego przypadku enzymy CYP2D6 oraz CYP3A4. W efekcie powstają metabolity takie jak noroksykodon, oksymorfon oraz noroksymorfon. Sok grejpfrutowy zwiększa ekspozycję na doustny oksykodon. Wykazała to zrandomizowana i kontrolowana próba wykonana na 12 zdrowych ochotnikach, którzy przez pięć dni spożywali 3 razy dziennie po 200 ml soku z grejpfrutów. W trakcie czwartego dnia próby ochotnikom podano doustnie 10 mg chlorowodoru oksykodonu. Działanie przeciwbólowe i behawioralne opioidu badani zgłaszali wówczas przez 12 godzin, próbki osocza były zaś analizowane pod kątem jego metabolitów przez 48 godzin. Sok grejpfrutowy zwiększył średni obszar pod krzywą zależności stężenia oksykodonu od czasu 1,7-krotnie, maksymalne stężenie w osoczu 1,5-krotnie, a okres półtrwania substancji 1,2-krotnie w porównaniu z wodą. Stosunki metabolitów noroksykodonu i noroksymorfonu do składników macierzystych zmniejszyły się wówczas odpowiednio o 44% i 45%. Obszar pod krzywą farmakokinetyczną oksymorfonu zwiększył się 1,6-krotnie, ale stosunek ilości metabolitu do związku macierzystego pozostał niezmienny.

Produkcja:

Z kodeiny:

Etap 1: Otrzymywanie 14-hydroksykodeinonu.

Materiały:	1. 30 gramów kodeiny
	2. 105 ml wody demineralizowanej/destylowanej 3. 25 gramów lodowatego kwasu octowego 4. 20 gramów dichromianu sodu 5. Stężony kwas chromowy

	6. Etanol 7. Chloroform
--	----------------------------

Procedura: Schłodzony roztwór 30 gramów kodeiny w 80 ml wody i 25 gramach kwasu octowego jest traktowany roztworem 20 gramów dichromianu sodu w 25 ml wody. Powstaje oleisty osad, przekształcający się w kryształy po krótkim ogrzaniu. Mieszanina jest podgrzewana do 80°C i mieszana, aż osad się rozpuści, wtedy temperatura spontanicznie wzrasta do 90°C. Po krótkim odstawieniu zasada jest wytrącona z zimnej mieszaniny jako dichromian, przez dodanie nadmiaru roztworu kwasu chromowego, produkt można ekstrahować chloroformem a następnie chloroform odparować. Rekrytalizować z alkoholu z małym dodatkiem chloroformu, rozkłada się w temperaturze 275°C. Rozpuszczalny w chloroformie, octanie etylu, eterze naftowym. Trudno rozpuszczalny w alkoholu, nierozpuszczalny w eterze etylowym i wodzie.

Etap 2. Konwersja 14-hydroksykodeinonu do oksykodonu.

Materiały:	1. 14-hydroksykodeinon
	2. Pallad lub platyna 3. Lodowaty kwas octowy

Procedura: Produkt rozpuszczany jest w rozpuszczalniku protonowym, jak na przykład kwas octowy i umieszczony w kolbie z katalityczną (małą) ilością palladu albo platyny, następnie wstrząsany albo mieszany mieszadłem magnetycznym. Pobór wodoru jest monitorowany (cylinder miarowy, odwrócony, w kąpeli wodnej). Reakcję można uznać za zakończoną, gdy H₂ nie jest już pobierany. Podgrzewanie nie jest wymagane, ponieważ jest to tylko proste nasycanie pierścienia. Można użyć niklu jako katalizatora, ale wydajność jest wtedy nieznana (pewno odrobinę mniejsza niż przy Pd albo Pt). Przy Pd wynosi 97%, przy platynie 93%.

Z tebainy:

Etap 1: Otrzymywanie 14-hydroksykodeinonu z tebainy.

Materiały:	1. 18.9 gramów stężonego kwasu mrówkowego
	2. 24.9 gramów wody demineralizowanej/destylowanej 3. 7.8 gramów 2-propanolu 4. 5 gramów jednowodnego dwuwinienu tebainy 5. 1.29 gramów nadtlenu wodoru 30% 6. 36.58 gramów roztworu wodorotlenku sodu 40%

Procedura: Do kolby kulistej o pojemności 100 ml dodaje się 18.9 gramów kwasu mrówkowego, 9.9 gramów wody, i 7.8 gramów 2-propanolu. Mieszaninę miesza się w 20-30°C przez 5 minut. Do tego roztworu dodaje się 5 gramów jednowodnego dwuwiniianu tebainy. Roztwór miesza się magnetycznie w temperaturze pokojowej przez 10 minut aż wszystkie substancje ulegną rozpuszczeniu. Barwa roztworu zależy od jakości wziętego dwuwiniianu tebainy. Dobrej jakości dwuwiniian tebainy daje jasno żółtawy roztwór. Obserwuje się brak reakcji egzotermicznej. Roztwór oziębia się na łaźni lodowej przez 20 minut, po czym dodaje się do niego 1.29 gramów nadtlenu wodoru 30%. Powstały roztwór miesza się na łaźni lodowej przez 1 godzinę. Następnie łaźnię lodową usuwa się, zamieniając ją na łaźnię olejową z regulatorem temperatury. Włącza się ogrzewanie, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 45°C przez 3 godziny (koniec reakcji sprawdzono met. HPLC; ilość tebainy < 0.5 a/a %). Łaźnię olejową usuwa się, a kolbę reakcyjną ponownie umieszcza się na łaźni lodowej i oziębia przez 30 minut, mieszając zawartość kolby. W ciągu 20 minut, dodaje się, kroplami, 36.58 gramów roztworu wodorotlenku sodu 40%, otrzymując masywny osad. Ponieważ przy dodawaniu zasady zachodzi reakcja egzotermiczna, powinno się ono odbywać z taką szybkością, aby temperatura wewnątrz naczynia nie przekroczyła 40°C. Otrzymaną substancję stałą miesza się nieprzerwanie i oziębia na łaźni lodowej, dodatkowo, jeszcze przez 1 godzinę. Produkt sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem stosując bibułę filtracyjną, przemywa 3 razy po 5 ml wody i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 3 godzin. Otrzymuje się 3.05 gramów (93%) bezbarwnej substancji stałej.

Etap 2: Otrzymywanie oksykodonu.

Materiały:	1. 26.7 gramów tetrahydroksyfuranu
	2. Woda demineralizowana/destylowana 3. 3.05 gramów 14-hydroksykodeinonu 4. 120 gramów roztworu 1 mola kwasu fosforowego 5. 12.5 gramów roztworu wodorotlenku sodu 40% 6. 20 gramów roztworu tiomocznika 0,001% 7. 150 mg katalizatora (pallad osadzony na siarczanie baru) 8. 15.5 gramów wodorotlenku amonu

Procedura: W kolbie kulistej o pojemności 500 ml umieszcza się 26.7 gramów tetrahydroksyfuranu i dodaje się do niego 3.05 gramów 14-hydroksykodeinonu. Dodaje się, ciągle mieszając, 120 gramów wodnego roztworu kwasu fosforowego (1 M, 9.8%). Mieszaninę miesza się aż wszystkie substancje ulegną rozpuszczeniu. Dodaje się, kroplami, mieszając, 40%-owy wodny roztwór wodorotlenku sodu (12.5 g) w ciągu 30 minut aż pH roztworu będzie wynosić 6.20-6.30. Następnie do kolby reakcyjnej dodaje się wodny roztwór tiomocznika (0.001% w/w, 20.0 g). Ten roztwór buforowy wlewa się do naczynia do uwodorniania ze stali nierdzewnej, a następnie

dodaje się do niego 150 mg katalizatora - 5% palladu osadzonego na siarczanie baru (w przeliczeniu na suchą masę). Naczynie (reaktor) uszczelnia się, wpuszcza do niego azot do uzyskania ciśnienia rzędu 15 psi (1,03 bara), po czym ciśnienie usuwa. Tą czynność powtarza się 3-krotnie z azotem, a następnie 3-krotnie z wodorem. Zawartość reaktora w końcu uwodornia się pod ciśnieniem 15 psi (1,03 bara), mieszając pod tym ciśnieniem aż reakcja będzie zakończona (6 godzin, ilość 14-hydroksykodeinonu < 0.5 a/a %, sprawdz. met. HPLC). Uwodorniony roztwór usuwa się z reaktora. Katalizator odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem przez wkładkę z celitu. Autoklaw wypłukuje się wodą (2 x 5 g), a opłuczyny wykorzystuje się do przemycia placka katalizatora na filtrze. Filtraty łączy się w zlewce o poj. 500 ml opatrzonej w mieszadło magnetyczne. Roztwór oziębia się na łaźni lodowej przez 30 minut, i dodaje się, kroplami, w ciągu 30 minut, chłodząc i nieprzerwanie energicznie mieszając, 15.5 gramów wodorotlenku amonu. Ponieważ przy dodawaniu wodnego roztworu amoniaku zachodzi łagodna reakcja egzotermiczna, powinno się ono odbywać z taką szybkością, aby temperatura nie przekroczyła 30°C. W trakcie czynności alkalizowania powstaje drobny, biały osad. Końcowa wartość pH zawiesiny wynosi 10-12. Osad nieprzerwanie oziębia się i miesza jeszcze przez 1 godzinę. Następnie sączy się go, przemywa wodą (3 x 10 g) i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 3 h. Otrzymuje się białą substancję stałą oksykodonu (2.80 g, 91%)

Sposobów na wytworzenie oksykodonu jest jeszcze o wiele więcej ale nie umieściłem ich tutaj ze względu na to jak skomplikowane to jest.

Napisane przez: Fudes