

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

248220

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 519/00

(22) Prihlášené 03 04 85
(21) (PV 2464-85)

(40) Zverejnené 12 06 86

(45) Vydané 15 07 88

(75)

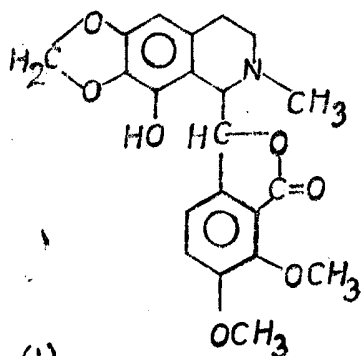
Autor vynálezu

VALÁŠIK TIBOR ing., HLOHOVEC, KMETTY GEJZA ing., TRNAVA,
MORVÍČ JÁN ing., HLOHOVEC

(54) Spôsob izolácie narkotolínu a narkotínu

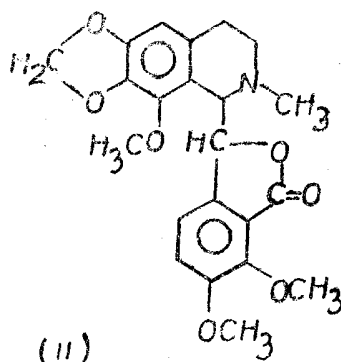
1

Vynález sa týka spôsobu izolácie narkotolínu vzorca I a narkotínu vzorca II z makovic iontomenným postupom.



(I)

2



(II)

Izolovaný narkotolín je surovinou pre výrobu narkotínu, ktorý je farmakodynamicky vhodnejší a požaduje ho farmaceutický priemysel.

Podľa doterajších postupov sa narkotolín

a narkotín izoluje zo suchých makovic (Wrede F.: Naunyn — Smiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **184**, 331 /1937/, Baumgarten G., Christ W.: Pharmazie **5**, 80 /1950/, Biniecki S., Moll M., Strzelecka J.: Acta polon. pharm. **4**, 253 /1960/, Bognár R., Gall G., Gorecki P., Szabó S.: Pharmazie **22**, 525 /1967/, Mamočkina L. F., Gaevskij A. V., Bankovskij A.: Chim. Prirod. Soedin. 829 /1976/, Gorecki P., Droždžyńska: Herba Pol. **21**, 263 až 269 /1975/, maďarský patent číslo 151 555 /1964/, Zsádon: Herba hung. **5**, 205 /1966/), z makovic zberaných v štádiu ópiovkej zrelosti (Proksa B., Černý J., Putek J.: Pharmazie **34**, 194 /1979/) a z ópia (Pheiffer S.: Arch. Pharm. **290**, 209 /1957/, Miram R., Pheiffer S.: Naturwiss. **45**, 573 /1958/). Všetky tieto postupy používajú pri izolácii rôzne extrakčné metódy, energeticky náročné procesy odparovania a veľký počet izolačných operácií.

Podľa známeho iontomenného postupu (sov. aut. osv. č. 562 282 /1975/) sa makovina extrahuje horúcou vodou pri 90 až 95 stupňoch C, extrakt sa prepúšťa cez kolónu so sulfónovaným katexom za účelom adsorpcie narkotolínu a tiež ostatných opiových alkaloidov. Eluácia zmesi alkaloidov sa prevádza 1,5 %-ným roztokom amoniaku v 85 percentnom etanole. Eluát sa zahusť na polovinu v alkalickom prostredí, potom pri pH 4 až 5 na 1/7 pôvodného objemu, potom sa zbytok alkalizuje amoniakom na pH 9, filtruje, filtrát sa rýchlo okyslí na pH 4 až 5 kyselinou sírovou a znovu sa zahusť na polovinu.

Vodný roztok po úprave pH na hodnotu 9 sa extrahuje zmesou dichlóretánu s izopropanolom (85:15), z ktorého extraktu sa narkotín vytrepe 4 %-ným roztokom hydroxidu sodného. Tento alkalický roztok sa rýchlo okyslí kyselinou sírovou na pH 2 až 2,5, pridá sa 20 % obj. izopropanolu a upraví 10 %-ným vodným roztokom amoniaku do alkalickkej reakcie na fenoltaleín a kryštalizácia narkotolínu sa ukončí počas 6 až 8 hodín pri 5 až 6 °C.

Nevýhodou tohto postupu je nízky výťažok narkotolínu a veľmi vysoká prácnosť, ktorá sa prejavuje vo veľkom počte izolačných operácií. Počas nich sa narkotín často nachádza v alkalickom prostredí, v ktorom dochádza k jeho rozkladu (Proksa B., Pikala M.: Farmaceutický obzor -L II, 73 /1983/).

Známe izolačné postupy narkotínu využívajúce ionxy (čs. aut. osv. č. 167 093 /1975/, Pharm. Acta. Helv. **41**, 3, 142 až 163 /1966/) sú prácne.

Nevýhody uvedených iontomenných spôsobov izolácie narkotolínu a narkotínu odstraňuje spôsob ich izolácie z roztoku získaného extrakciou makoviny vodou, s hodnotou pH nižšou než 7, prepúšťaním extraktu cez stĺpec sulfónovaného katexu, premývaním vodou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa narkotín a narkotín z katexovej

vrstvy eluujú zmesou vody s obsahom 30 až 90 % obj. alkanolu s 1 až 4 atómami uhlíka, čím sa oddeľia od niektorých opiových alkaloidov. Prímes 5 až 25 % obj. dichlóretánu, chloroformu, trichlóretylénu, dichlóretánu, dimetylvinylnkarbinolu alebo acetónu v celkovom objeme eluačnej zmesi má tú výhodu, že zvyšuje eluačnú schopnosť zmesi voda alkohol.

Prímes sa môže skladať aj z viacerých zložiek. Napríklad zmes etanolu a vody s prímesou acetónu a dimetylvinylnkarbinolu. Určitou nevýhodou je menšia presnosť pri reprodukovani zloženia takejto eluačnej zmesi po jej regenerácii. Eluačná zmes sa používa v množstve 5 až 20 násobku na katex. Z eluátu sa získa hlavný podiel narkotolínu zahustením za zníženého tlaku pri teplotách do 50 °C a pri hodnotách pH 7 až 1. V rozmedzí pH 6 až 7 z destilovaného zbytku vykryštalizuje priamo báza narkotolínu.

Obdobne sa z kyslého destilačného zbytku vyzráža báza úpravou pH vodným roztokom amoniaku na hodnotu 6 až 7. Ak sa pri vylučovaní narkotolínu tvoria smolovité látky, do destilačného zbytku sa pridá 15 až 20 % obj. etanolu. Počas vylučovania alebo po vylúčení narkotolínu sa narkotín extrahuje trichlóretylénom alebo toluénom.

Trichlóretylénový alebo toluénový extrakt sa čistí vytrepávaním vodným roztokom alkalického hydroxidu, z ktorého sa získa menší podiel narkotolínu úpravou pH kyselinou sírovou na hodnotu 7. Organická fáza sa zahusť a za prídavku etanolu do destilačného zbytku vykryštalizuje narkotín, ktorý sa prekryštalizuje z etanolu.

Výhodou spôsobu podľa vynálezu je vysoká ekonomická efektívnosť ako i jednoduchosť izolačných postupov. Získaný narkotín alebo narkotín stačí prečistiť kryštalizáciou z etanolu vo forme bázy. Tieto produkty izolácie lepšie zhodnocujú využitie domácej suroviny — makovic. Narkotín je surovinou pre výrobu narkotínu. Narkotín vo forme bázy alebo chloridu poskytuje možnosť výhodného exportu.

Príklady prevedenia charakterizujú spôsob izolácie narkotolínu a narkotínu podľa vynálezu, bez toho, aby sa na ne obmedzoval.

Príklad 1

5 kg vlhkého sulfónovaného katexu nasýteného zmesou alkaloidov z vodného extraktu (odpovedajúceho 36 kg makovic), pri pH 6, po premytí vodou sa eluuje zmesou vody s obsahom 80 % obj. etanolu v celkovom objeme 24 l. Eluácia sa prevádza cirkuláciou roztoku stĺpcom katexu počas 8 hodín, a to 2 razy po 12 l. Eluát sa zahusť za zníženého tlaku pri teplote do 50 °C na objem 0,45 l. Pridá sa 0,080 l etanolu, pH suspenzie sa upraví 20 %-ným vodným roz-

tokom amoniaku na hodnotu 7 a chladí počas 12 hodín pri 4 °C. Vylúčená látka sa odfiltruje (10 g vlhká) a lúhy sa extrahujú 5-krát po 0,15 l trichlóretylénu.

Spojené trichlóretylénové extrakty sa zahustia na objem 0,1 l, ktorý sa vytrepáva 4-krát po 0,01 l 3 %-ného roztoku hydroxidu sodného a raz 0,01 l vody. Alkalický výtrepok sa upravuje koncentrovanou kyselinou sírovou na pH 7, pričom sa vylúči druhý podiel produktu v množstve 1,25 g (vysušený). Spojené produkty sa prekryštalizujú z 20 násobku 96 %-ného etanolu. Získa sa 6 g narkotínu, t. t. 198 až 200 °C.

Trichlóretylénový extrakt po prečistení vytrepáním alkalickým roztokom sa zahustí na 0,012 l, pridá sa 0,010 l etanolu a roztok sa nechá kryštalizovať počas 24 hodín pri 20 °C. Vylúčený produkt sa odfiltruje a premyje 2-krát po 0,002 l etanolu. Získa sa 0,5 gramu narkotínu, t. t. 172 až 174 °C.

Príklad 2

5 kg vlhkého sulfónovaného katexu nasýteného zmesou alkaloidov z vodného extraktu (odpovedajúceho 29 kg makovic), pri pH 6, po premytí vodou sa eluuje zmesou 80 % obj. etanolu, 10 % obj. vody a 10 % obj. trichlóretylénu v celkovom objeme 30 l. Eluácia sa prevádza cirkuláciou roztoku stĺpcom katexu počas 8 hodín, a to dva razy po 15 l. Eluát sa zhustí za zníženého tlaku pri teplote do 50 °C na objem 1,5 l.

Do destilačného zbytku sa pridá 0,005 l 96 %-nej kyseliny sírovej a zahustenie sa ukončí na objem 1,2 l. Po dvoch hodinách a vychladnutí na 18 °C sa prevedie filtrácia. K číremu filtrátu o pH 2,3 sa pridá 0,2 l trichlóretylénu a intenzívne sa vymieša počas 20 minút. Potom sa vodná fáza extrahuje počas 20 minút 3-krát po 0,2 l trichlóretylénu za súčasnej úpravy pH postupne na hodnotu 4,2, 6,9 a 9 pomalým pripúšťaním 20 %-ného vodného roztoku amoniaku.

Po oddelení trichlóretylénovej fázy sa vodná fáza pH 4,2 prefiltruje, po ďalšej extrakcii a úprave pH na 6,9 sa odfiltruje narkotín a pri pH 9 sa ukončí posledná extrakcia. Narkotín sa premyje 0,05 l trichlóretylénu a vysuší. Získa sa 9,9 g produktu, o t. t. 196 až 200 °C. Spojený trichlóretylénový extrakt o objeme 0,8 l sa spracuje rovnakým postupom ako v príklade 1. Z lúhov sa získa ešte 0,9 g narkotínu, t. t. 194 až 199 °C.

Z prečisteného trichlóretylénového extraktu sa získa 1,2 g narkotínu, t. t. 172 až 174 °C.

Príklad 3

5 kg vlhkého sulfónovaného katexu nasýteného zmesou alkaloidov z vodného extraktu (odpovedajúceho 29 kg makovic), pri pH 6 po premytí vodou sa eluuje zmesou 60 % obj. etanolu, 30 % obj. vody, 10 % obj. acetónu v celkovom objeme 24 l ako v príklade 2. Eluát sa okyselí kyselinou sírovou na pH 5 a zahustí na objem 1,5 l za zníženého tlaku pri teplote do 50 °C. Do destilačného zbytku sa pridá 0,008 l 96 %-nej kyseliny sírovej a zahustenie sa ukončí za tých istých podmienok na objem 1,2 l.

Po vychladnutí počas 16 hodín na 18 °C sa prevedie filtrácia. K číremu filtrátu o pH 1 sa pomaly za miešania pridáva 20 percentný vodný roztok amoniaku do pH 6,7 a vychladí sa počas 12 hodín pri 4 °C. Vyzrážaný produkt sa odfiltruje, premyje 0,02 l 50 %-ného vodného etanolu a vysuší. Suchý produkt sa vymieša 3-krát po 0,2 l toluénu počas 30 minút. Po filtrácii sa pevný produkt vysuší a toluénový roztok sa spracuje ako trichlóretylénový extrakt v predošlých príkladoch. Získa sa 8,7 g narkotínu, t. t. 195 až 199 °C a 0,35 g narkotínu, t. t. 172 až 174 °C.

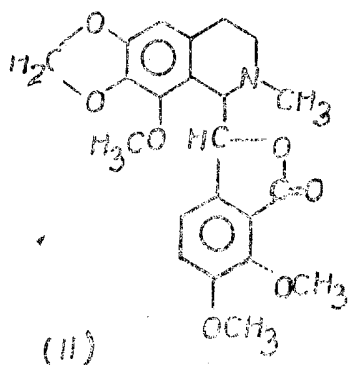
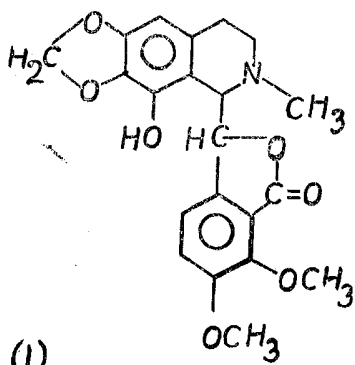
Príklad 4

5 kg vlhkého sulfónovaného katexu nasýteného zmesou alkaloidov z vodného extraktu (odpovedajúceho 30 kg makovic), pri pH 6, po premytí vodou sa eluuje zmesou vody s obsahom 80 % obj. metanolu v celkovom objeme 50 l. Cirkulačná eluácia sa prevádza s 30 l ako v príklade 2. Potom sa kolónkou prepustí zvyšok eluačnej zmesi (20 l) rýchlosťou 0,04 l/h na cm². Eluát sa zahustí za zníženého tlaku pri teplote do 50 °C najprv na 5 l, potom sa destilačný zbytok po okyselení 96 %-nou kyselinou sírovou na pH 1,8 dohustí na 1,4 l.

Po vychladnutí sa extrahuje 0,4 l trichlóretylénu za súčasnej úpravy pH na 6,6 pripúšťaním 20 %-ného vodného roztoku amoniaku. Vylúčený surový narkotín sa odfiltruje v množstve 22,3 g. Po oddelení trichlóretylénovej fázy sa vodná fáza upravuje obdobne na pH 9 a súčasne extrahuje 0,2 l trichlóretylénu. Posledná extrakcia sa prevedie 0,2 l trichlóretylénu. Surový narkotín sa prečistí kryštalizáciou z etanolu. Získa sa 11,3 g produktu o t. t. 198 až 200 °C, z lúhov 2,6 g o t. t. 189 až 192 °C. Trichlóretylénový extrakt sa spracuje ako v príklade 1, získa sa 1,8 g narkotínu o t. t. 171 až 173 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob izolácie narkotolínu vzorca I a narkotínu vzorca II



z roztoku získaného extrakciou makoviny vodou, s hodnotou pH rovnou alebo nižšou než 7, adsorpciou na stípec sulfónovaného katexu, premytím vodou, vyznačujúci sa tým, že sa narkotolín a narkotín eluujú zmesou vody a 30 až 90 % obj. alkanolu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo výhodne s prímiesou 5 až 25 % obj. ďalšieho rozpúšťadla zo skupiny dichlórmetán, chloroform, trichlóretylén, dichlóretán, dimetylvinylnkarbinol alebo acetón v celkovom objeme eluačnej zmesi, ktorej množstvo sa použije v 5 až 20 násobku na katex, z eluátu sa získa narkotolín zahustením za zníženého tlaku pri teplotách do 50 °C, pri hodnotách pH 7 až 1 a následnou kryštalizáciou alebo zrážaním v rozmedzí pH 6 až 7 a počas alebo po vylúčení narkotolínu sa prevedie extrakcia trichlóretylénom alebo toluénom a z extraktu sa izoluje narkotín.