



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214902
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 21. 11. 77
(21) (PV 7654-77)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/02

(40) Nebylo zveřejněno!

(45) Vydáno 30 10 84

{75}
Autor vynálezu VESELÝ ZDENĚK ing. CSc., TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

{54} Způsob výroby thebainu

Vynález se týká způsobu výroby thebainu z rostliny *Papaver bracteatum* Lindl., zejména z kořenů nebo/a odsemeněných tobolek.

Thebain, jeden z vedlejších opiových alkaloidů, je důležitou surovinou pro výrobu farmaceuticky velmi cenného kodeinu a parciálně syntetických analgetik morfinové řady s velmi silným účinkem bez návykové závislosti.

Thebain byl dosud získáván ze směsi vedlejších alkaloidů odpadávajících při výrobě morfinu a kodeinu z opia nebo z makoviny. V poslední době se stala novým zdrojem thebainu rostlina *Papaver bracteatum* Lindl., ve které je thebain hlavním alkaloidem, v sortě *P. bracteatum* Halle III prakticky jediným. Dosud známý způsob výroby thebainu z tohoto druhu spočívá v tom, že se rozemletá suchá droga (kořeny nebo odsemeněné tobolky) po předchozí alkalizaci extrahuje za horka v extraktoru různými rozpouštědly, například methanolem nebo methylenchloridem po dobu 2 až

6 hodin. Extrakt se po zahuštění ve vakuu rozmíchá s 1 až 3% roztokem kyseliny sírové a kyselá vodná fáze se po filtraci alkalizuje amoniakem nebo roztokem hydroxidu alkalického kovu. Vyloučený surový thebain se odsaje a filtrát se extrahuje organickým rozpouštědlem, například etherem. Odsátý surový thebain a thebain získaný odpařením extraktů se potom čistil krystalizací z ethanolu bezvodého nebo zředěného, popřípadě převedením v sůl, například kyselý vinan. Jiný známý způsob izolace thebainu je založen na extrakci drogy zředěnými vodnými roztoky anorganických nebo organických kyselin, například 0,1%ní kyselinou chlorovodíkovou, 0,2% procentní kyselinou sírovou, 0,2% procentní kyselinou vinnou, 1%ní kyselinou octovou a podobně. Vodné kyselé extrakty se pak zahustí ve vakuu, alkalizací se uvolní thebain, který se dále čistí obvyklými způsoby.

Významné zdokonalení dosavadních způsobů představuje způsob výroby thebainu z rostliny *Papaver bracteatum* Lindl., ze-

jména z kořenů nebo/a odsemeněných tobolek, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se výchozí rozdrobněná suchá droga po alkalizaci vodným roztokem amoniaku, hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo vodnou suspenzí kyslíčnicku nebo hydroxidu kovu alkalických zemín, extrahuje, s výhodou perkolací, při teplotě 15 až 40 °C, aromatickým uhlovodíkem s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou toluenem, ve hmotnostním poměru 6:1 až 12 ku 1, vztaženo na hmotnost výchozí drogy, načež se extrakt odpaří a z odparku se thebain izoluje ve formě hydrogentartrátu.

Získaný extrakt po ukončené perkolaci se odpaří, nejlépe ve vakuu, k suchu, odparek se rozpustí za horka v potřebném množství ethanolu, zfiltruje a z filtrátu se vyloučí thebain ve formě hydrogentartrátu přidáním horkého roztoku kyseliny vinné v ethanolu. Potřebné množství kyseliny vinné se určí na základě semikvantitativního stanovení thebainu a kyseliny se použije v přebytku 10 % hmot. Vyloučený hydrogentartrát thebainu lze dále čistit krystalizací, například z 80%ního ethanolu.

Způsob výroby thebainu podle vynálezu má proti dřívějším způsobům řadu výhod. Perkolace probíhá při nižších teplotách, je kvantitativní, extrakt je čirý, málo zbarvený a velice čistý.

Rozpouštědlo lze regenerovat téměř beze ztrát a je použitelné bez dalšího čištění k nové perkolaci. Surový odparek obsahuje jen velmi málo balastních látek a před srážením hydrogentartrátu jej není nutno čistit přesrážením z vodných roztoků solí, takže odpadá spotřeba dalších pomocných chemikálií. Celý proces je rychlý a ekonomický. Na rozdíl od kyselých vodných extrakcí není nutno zahušťovat velké objemy kyselých vodných extraktů ve vakuu. Tato operace je totiž energeticky i časově velmi náročná a může při ní docházet i ke ztrátám. Thebain je v aromatických uhlovodících dobře rozpustný a prakticky neomezeně

stálý a nereaguje s nimi, což se nedá říci o chlorovaných parafinických uhlovodících, zejména o dichlormethanu a chloroformu (S. Pfeifer se sp., Pharmazie 27, 639, 648, 734, 1972; R. Besselièvre se sp., Bull. soc. chim. France 1972, 1477). Methanol, který je silně toxický, extrahuje z drogy velké množství balastních látek nebázického charakteru, jejichž odstranění pak činí značné potíže (tvorba emulzí, zbarvení produktu apod.).

Z uvedeného jsou dobře patrné výhody způsobu podle vynálezu, jehož podstata a podrobnosti vyplývají z příkladů provedení.

Příklad 1

V homogenizátoru se ovlhčí 100 g suchých rozemletých makovic nebo kořenů rostliny *Papaver bracteatum* 20 ml 5%ního vodného roztoku amoniaku tak, aby vznikla sypká homogenní hmota, která se perkoluje toluenem v perkolátoru při teplotě místnosti (20 až 25 °C) rychlostí 100 ml/hod. Prvních 1000 ml toluenového perkolátu obsahuje podle analytického stanovení 98,99 % veškerého thebainu. Toluenový perkolát se odpaří ve vakuu k suchu, odparek se rozpustí za zvýšené teploty v ethanolu, filtruje a k filtrátu se přidá ethanolický roztok kyseliny vinné, rovněž připravený za tepla. Vyloučený hydrogentartrát thebainu se po ochlazení odsaje a překrystaluje z 80%ního ethanolu.

Příklad 2

Suché rozemleté kořeny nebo makovice nebo jejich směs rostliny *Papaver bracteatum* o hmotnosti 100 g se dobře promísí s 20 ml 3,3%ní suspenze hydroxidu vápenatého (0,5 g kyslíčnicku vápenatého ve 20 ml vody) a perkoluje toluenem v perkolátoru při 35 °C rychlostí 80 ml/hod a jímá se 1000 ml perkolátu. Toluenový roztok, který obsahuje podle analytického stanovení 99,12% veškerého thebainu, se odpaří ve vakuu k suchu a odparek se zpracuje na hydrogentartrát thebainu jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby thebainu z rostliny *Papaver bracteatum* Lindl., zejména z kořenů nebo/a odsemeněných tobolek, vyznačující se tím, že se výchozí rozdrobněná suchá droga po alkalizaci vodným roztokem amoniaku, hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo vodnou suspenzí kyslíčnicku nebo hydroxidu kovu alkalických ze-

min, extrahuje, s výhodou perkolací, při teplotě 15 až 40 °C, aromatickým uhlovodíkem s 6 až 8 atomy uhlíku, s výhodou toluenem, ve hmotnostním poměru 6:1 až 12:1, vztaženo na hmotnost výchozí drogy, načež se extrakt odpaří a z odparku se thebain izoluje ve formě hydrogentartrátu.