



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 15. 02. 78 (P. 204 634)

Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 24. 09. 79

Opis patentowy opublikowano: 05. 06. 1982

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 489/02  
A61K 31/485

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polski; Warszawa

**Twórcy wynalazku:** Ryszard Heropolitański, Eugeniusz Motysia, Mieczysław Wośko, Andrzej Kaźmierczak, Marian Sykuła

**Uprawniony z patentu:** Instytut Chemii Przemysłowej, Warszawa; Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Kutno (Polska)

### Sposób izolacji morfiny z ekstraktu surowca roślinnego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób izolacji morfiny z wodnych bądź alkoholowych ekstraktów surowca roślinnego, przede wszystkim słomy makowej i opium.

Morfina należy do związków pierścienia fenantrenowego. Zawiera ona w cząsteczce pierścień heterocykliczny z azotem, dzięki czemu jest zasadą III-rzędową. Obecność fenolowej grupy wodorotlenowej powoduje, iż ma ona również charakter słabego kwasu, jest więc związkiem amfoterycznym.

Przemysłowe metody izolacji i oczyszczania morfiny z surowca roślinnego opierają się głównie na metodzie Kabaya i jej licznych modyfikacjach. Ogólnie rzecz biorąc metoda Kabaya polega na szeregu ekstrakcji i reekstrakcji oraz odparowywaniu dużych ilości rozpuszczalników. Są to metody bardzo energochłonne i pozwalają na uzyskiwanie wydajności nie przekraczających z reguły 60—70% w stosunku do ilości morfiny zawartej w surowcu roślinnym. Znane są również metody izolacji morfiny przy pomocy wymiennicy jonowych. W metodach tych wykorzystuje się kwasowy i zasadowy charakter morfiny. Przykładowo w metodzie Brekkego rozdrobnioną słomę makovą po zalkalizowaniu ekstrahuje się butanolem. Wyciąg butanolowy po odsączeniu soli przepuszcza się przez kationit w formie wodorowej. Morfina będąc zasadą III-rzędową zostaje związana z grupami kwasowymi jonitu. Morfinę odzyskuje się przemylwając kationit 4% roztworem NaOH. Następnie dokonuje się regene-

2

racji kationitu 5% wodnym roztworem kwasu siarkowego przeprowadzając go z powrotem w formę wodorową.

Omawiane metody stosujące wymiennicze jonowe w formie grup czynnych nie nadają się jednak praktycznie do izolacji morfiny z ekstraktów wodnych. Ekstrakty wodne morfiny uzyskiwane przez traktowanie słomy makowej wodnym roztworem dwutlenku siarki lub kwaśnymi siarczynami poza morfiną i innymi alkaloidami mako-wca zawierają znaczne ilości soli, garbników oraz substancji białkowych. Zmiana pH ekstraktu wodnego powoduje nieodwracalne wytrącanie się garbników i substancji białkowych w formie kłaczkowatych osadów. Stosowanie żywic jonowymiennych w formie wodorowej lub wodorotlenowej powoduje rozbijanie soli zawartych w ekstrakcie co z kolei zmienia pH ekstraktu w stopniu wystarczającym do wytrącenia wspomnianych osadów.

Wytrącone osady są praktycznie nierozpuszczalne i w związku z tym trudne do usunięcia. Powstawanie ich powoduje szybką, nieodwracalną dezaktywację jonitów przez blokowanie porów a więc w efekcie zmniejszenie powierzchni czynnej.

Metoda według wynalazku omija te trudności i pozwala na izolację morfiny zarówno z ekstraktów wodnych jak i niewodnych.

Stwierdzono mianowicie, na podstawie szeregu prac eksperymentalnych, że morfina zostaje wychwytywana z roztworów przez silnie kwasowe ka-

tionity oraz silnie zasadowe anionity w formie zablokowanych grup funkcyjnych, przy czym efektywność tego zjawiska zależy w stopniu decydującym od pH stosowanego roztworu.

W przypadku kationitów grupy funkcyjne blokuje się metalem na przykład sodem, potasem, wapniem czy grupą amonową a grupy funkcyjne anionitów anionami na przykład  $\text{Cl}^-$  czy  $\text{S}_4^{--}$ .

W omawianym zjawisku następuje prawdopodobnie powstawanie kompleksów amfoterycznej morfiny z zablokowanymi grupami funkcyjnymi.

Jest również możliwe, że występuje tu zjawisko normalnej adsorpcji fizycznej opartej na zasadzie sił van der Waalsa (siły kohezji), pomiędzy silnie polarnymi centrami zablokowanych grup funkcyjnych i średniopolarnymi cząsteczkami alkaloidu.

Niezależnie od natury oddziaływujących sił i charakteru wiązań, stosowanie jonitów w formie zablokowanych grup funkcyjnych, eliminuje możliwość rozbijania soli a więc tym samym nie powoduje zmiany pH roztworu i nie wywołuje wytrącania się omawianych uprzednio osadów. Stwierdzono również, że pojemność sorpcyjna jonitów zablokowanych w odniesieniu do morfiny zależy głównie od pH środowiska.

W tabeli 1 podano przykładowo pojemności sorpcyjne zablokowanych kationitów i anionitów w stosunku do morfiny (roztwory wodne) w zależności od pH, przy zawartości morfiny w roztworze wyjściowym wynoszącym 0,047%.

Tabela 1  
Sorpcja morfiny w roztworach wodnych

Stosowany sorbent	pH roztworu w stanie równowagi	Zawartość morfiny w roztworze po sorpcji	Adsorpcja morfiny %
Kationit w formie $\text{Na}^+$	1,25	0,016	65,96
	2,00	0,011	76,60
	4,05	0,009	80,86
	5,70	0,004	91,49
	7,20	0,007	85,11
	11,20	0,044	6,39
	12,50	0,040	14,89
Anionit w formie $\text{Cl}^-$	1,55	0,047	0,00
	2,70	0,046	2,13
	4,21	0,043	8,52
	5,85	0,041	12,77
	9,12	0,009	80,86
	11,80	0,008	82,98

Wykorzystując znaczną różnicę w pojemności sorpcyjnej, sorpcję morfiny w metodzie według wynalazku, prowadzi się w przypadku kationitów w środowisku obojętnym bądź słabo kwaśnym, natomiast w przypadku anionitów w środowisku alkalicznym nie mniejszym od pH 8,5. Stosowanie pH powyżej 8,5 jest jednak możliwe wyłącznie przy sorpcji z roztworów nie zawierających substancji białkowych. Desorpcję natomiast przeprowadza się w przypadku kationitów roztworami o pH większym od 8, natomiast w przypadku anionitów przy pH silnie kwaśnym.

Stosowanie roztworów silnie kwaśnych lub silnie zasadowych do desorpcji morfiny nie powoduje wytrącania osadów, gdyż przed rozpoczęciem właściwego procesu desorpcji złoże przemywa się czystą wodą lub alkoholem w celu usunięcia resztek roztworu z przestrzeni międzyziarnowej oraz z porów jonitów. Stosowanie jonitów w formie zablokowanych grup funkcyjnych ma jeszcze tę dodatkową zaletę, że nie wymaga po procesie sorpcji i desorpcji regeneracji grup funkcyjnych, kwasem w przypadku kationitów i zasadami w przypadku anionitów.

Przykład I. W przykładzie użyto wodny roztwór alkaloidów makowca uzyskany na drodze ekstrakcji słomy makowej wodnym roztworem piro-sarczynu potasowego o pH 5,4 i następnie przesączeniu ekstraktu w celu usunięcia zawiesin mechanicznych (pyły makowe). Ekstrakt zawierał 0,049% morfiny oraz około 1% soli nieorganicznych. pH roztworu wynosiło 5,2. Ekstrakt wodny przepuszczano przez kolumny wypełnione silnie kwaśnym kationitem w formie grup funkcyjnych zablokowanych sodem. Przed rozpoczęciem przepuszczania ekstraktu złoże było przemyte wodą od resztek ługu z poprzedniej desorpcji. Ekstrakt przepuszczano przez dwie kolumny pracujące szeregowo. Wysokość złoże sorbentu wynosiła 95 cm. Ciecz przepuszczano z prędkością 5 objętości na objętość złoże na godzinę. Ekstrakt przepuszczano do momentu ukazania się śladów morfiny w wycieku po kolumnie drugiej. Ogółem przepuszczono przez kolumny 25 objętości ekstraktu licząc na objętość złoże jednej kolumny. Następnie złoże w kolumnach przemyto wodą w ilości równej dwóm objętościom złoże. Po odmyciu ekstraktu z przestrzeni międzyziarnowej przez złoże przepuszczano 5%-owy roztwór wodny wodorotlenku sodowego z prędkością 1,5—2 objętości na objętość złoże na godzinę. Główny eluat morfinowy zaczęto odbierać przy pH wycieku 8,5 do 9. Eluatu morfinowego odebrano 1,5 objętości w stosunku do ilości złoże. Zawartość alkaloidów w eluacie w przeliczeniu na morfinę wynosiła 0,753%, pH eluatu 11,8. Eluat po dodaniu do niego toluenu w ilości 1/3 objętości, zakwaszono kwasem siarkowym do pH 9,2 przy stałym mieszanju. Wytrącona morfina po przemyciu niewielką ilością wody, odsączeniu i wysuszeniu zawierała 94,3% czystego produktu. Ługi po wytrąceniu zawierały 0,19% morfiny. Całkowita wydajność morfiny w odniesieniu do zawartości jej w ekstrakcie wynosiła 90,5%.

Przykład II. W przykładzie użyto ten sam ekstrakt wodny co w przykładzie I z tą różnicą, że zastosowano kationit zablokowany potasem. Po uzyskaniu alkalicznego eluatu zakwaszono go kwasem solnym do pH 4,5 i ciecz zagęszczano pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 pierwotnej objętości. Zagęszczony eluat po dodaniu toluenu jak w przykładzie I doprowadzano do pH 9,2 wodnym roztworem amoniaku. Wytrącona morfina po przemyciu wodą i wysuszeniu zawierała 82,5% czystego produktu. Całkowita wydajność morfiny wynosiła 95,8%.

Przykład III. W przykładzie użyto metanolo-wodny roztwór morfiny (około 75% metanolu

i 15% wody) uzyskany na drodze ekstrakcji słomy makowej metanolowo-wodnym roztworem w obecności tlenku wapniowego. Ekstrakt zakwaszono kwasem solnym do pH 4,5 i przepuszczano przez kolumny ze złożem silnie kwaśnego kationitu z grupami funkcyjnymi zablokowanymi jonami wapnia. Sorpcję przeprowadzono identycznie jak w przykładzie I. Po zakończeniu sorpcji złożo przemywano wodą w celu odmycia metanolu. Desorpcję morfiny przeprowadzono podobnie jak w przykładzie I z tą różnicą, że zastosowano 3,5% wodny roztwór wodorotlenku potasowego.

**Przykład IV.** W przykładzie użyto ekstrakt metanolowo-wodny podobnie jak w przykładzie III, zalkalizowany wodorotlenkiem sody do pH 9. Ekstrakt przepuszczano przez kolumny wypełnione anionitem silnie zasadowym w formie  $\text{SO}_4^{--}$ . Ekstrakt przepuszczano przez kolumny pracujące szeregowo podobnie jak w przykładzie I. Ogółem przepuszczono przez kolumny 20 objętości ekstraktu w stosunku do objętości złoża w kolumnie. Następnie złożo w kolumnach przemyto wodą w ilości 4 objętości na objętość złoża, po czym desorpcję prowadzono 3% wodnym roztworem kwasu solnego z prędkością 1,5–2 objętości na objętość złoża na godzinę. Główną frakcję eluatu zaczęto odbierać przy pH 4,5. Odebrano ilość eluatu odpowiadającą 2 objętościom złoża. Zawartość morfiny w eluacie wynosiła 0,518%. Z eluatu wydzielono morfinę w sposób podobny jak w przykładzie II z tą różnicą, że przy wytrącaniu nie dodawano toluenu. Całkowita wydajność uzyskanej morfiny w odniesieniu do zawartości jej w ekstrakcie wynosiła 93%.

**Przykład V.** W przykładzie użyto ekstrakt metanolowo-wodny podobnie jak w przykładzie III, zakwaszony kwasem solnym do pH 5,1. Sorpcję prowadzono identycznie jak w przykładzie III. Po zakończeniu sorpcji złoża w kolumnach nie przemywano wodą a desorpcję prowadzono 2% metanolowo-

wym roztworem wodorotlenku potasowego. Główną frakcję morfinową zaczęto odbierać przy pH 8,2. Ogółem, głównej frakcji morfinowej odebrano 1,2 objętości w stosunku do ilości złoża. Po przeprowadzeniu desorpcji złożo w kolumnach przemyto 75% roztworem metanolu w wodzie w ilości koniecznej do wymycia wodorotlenku potasowego. Z eluatu wydzielono morfinę znanym sposobem.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób izolacji morfiny z ekstraktu surowca roślinnego, stanowiącego wodny bądź alkoholowy roztwór morfiny, przy użyciu wymiennicy jonowych z zablokowanymi grupami funkcyjnymi, **znamienny tym**, że ekstrakt o pH 4–7 przepuszcza się przez przemyte uprzednio wodą lub alkoholem złożo silnie kwaśnego kationitu, którego grupy funkcyjne są zablokowane metalem alkalicznym bądź ziem alkalicznych lub grupą amonową, a zasorbowaną morfinę desorbuje się ze złoża wodnym lub alkoholowym roztworem substancji alkalicznych, rozpoczynając odbieranie głównej frakcji eluatu przy pH powyżej 8, po czym z eluatu wyodrębnia się morfinę w znany sposób.

2. Sposób izolacji morfiny z ekstraktu surowca roślinnego, stanowiącego wodny bądź alkoholowy roztwór morfiny przy użyciu wymiennicy jonowych z zablokowanymi grupami funkcyjnymi, **znamienny tym**, że ekstrakt o pH nie mniejszym jak 8,5 przepuszcza się przez przemyte uprzednio wodą lub alkoholem złożo silnie zasadowego anionitu, którego grupy funkcyjne są zablokowane anionem kwasu mineralnego, a zasorbowaną morfinę desorbuje się ze złoża wodnym lub alkoholowym roztworem substancji kwaśnych rozpoczynając odbieranie głównej frakcji eluatu przy pH poniżej 4,5, po czym z eluatu wyodrębnia się morfinę w znany sposób.