

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno

(21)

05 09 78

PV 5742-78

(51) Int. Cl.³ C 07 G 5/00

(40) Zveřejněno

31 07 79

(45) Vydáno

01 6 82

(75)

Autor vynálezu

TROJÁNEK JAN ing., dr. CSc., VESELÝ ZDENĚK ing. CSc., PRAHA
ČERNÝ JOZEF ing., PÚTEK JOZEF dr., HLOHOVEC

(54)

Způsob extrakce opiových alkaloidů

1

Vynález se týká způsobu extrakce opiových alkaloidů, zejména morfinu, ze suché zelené natě anebo nedozrálých tobolek máku setého (*Papaver somniferum* L.), sklizených s výhodou v době tzv. technické (= opiové) zralosti.

Je dobře známo, že v posledních letech dochází k stále zřetelnějšímu poklesu produkce makoviny (suchých, zralých tobolek máku setého) - významné suroviny pro průmyslovou výrobu morfinu a některých dalších opiových alkaloidů. Již kolem roku 1960 se začínají objevovat první snahy po zavedení morfinem bohatých sort máku setého do polní produkce, výhodných především pro farmaceutický průmysl, které by se sklízely "na zelene" v době své technické zralosti, kdy jsou morfinem nejbohatší. Po vysušení se získá surovina, která se liší od zralé suché makoviny především obsahem chlorofylu a většího množství polymerních terpenických pryskyřic. Základním a nejdůležitějším předpokladem její technické využitelnosti je proto vysoce účinná a dostatečně selektivní extrakce. Podle dosud známého způsobu (H. Römisch: Pharmazie 13, 769 /1958/) se k tomu účelu používá methanol, který převede do roztoku až 80 % v droze přítomného morfinu. Pro extrakci suché zelené makoviny jsme vyzkoušeli vodu a řadu extrakčních činidel, jako jsou nižší primární a sekundární alkoholy o 1-4 atomech uhlíku, jejich směsi s vodou anebo zásadami, s anorganickými nebo s organickými kyselinami o 1-3 atomech uhlíku při teplotě místnosti, nebo zvýšené teplotě, popřípadě při jejich teplotě varu (viz tab. 1).

Tabulka 1

Extrakční mohutnost jednotlivých extrakčních činidel při různých teplotách (doba extrakce vždy 4 hodiny); použitá droga měla obsah 0,672 % morfinu

Extrakční činidlo	teplota °C	extrahovaný morfin v %	extrakční účinnost v %
methanol	25	0,312	46,4
0,1N NH ₃ /methanol	25	0,396	58,9
0,1N NH ₃ /90% methanol	25	0,600	89,3
0,25N HCl/methanol	25	0,588	87,5
0,1N HCl voda	25	0,528	78,6
0,1N-CH ₃ CO ₂ H-50 % ethan.	25	0,520	77,4
0,05N-HCO ₂ H-90 % isopropylalkohol	25	0,580	86,3
voda	25	0,396	58,9
methanol	t. v.	0,516	76,8
0,1N NH ₃ /methanol	t. v.	0,643	95,7
0,1N NH ₃ /90 % methanol	t. v.	0,684	101,8
1N NH ₃ /90 % methanol	t. v.	0,676	100,6
0,1N-NH ₃ -90 % n-butanol	80 ± 2	0,658	97,9
0,1N HCl/voda	80 ± 2	0,612	91,1
0,1N-CH ₃ CO ₂ H-90 % ethan.	t. v.	0,616	91,7
voda	80 ± 2	0,492	73,2

Nalezli jsme, že některá z uvedených činidel jsou schopna vyextrahovat z uvedené suroviny více než 95 % morfinu. Nejlépe se osvědčil vodný methanol s přidavkem amoniaku, s nímž probíhá extrakce mnohem lépe než s čistým methanolem nebo vodou. V některých případech, zejména v případě kyselých extrakčních činidel, stoupá obsah balastů v sušině.

Zjistili jsme dále, že dalším faktorem, který rovněž silně ovlivňuje extrakční mohutnost, je koncentrace amoniaku. Z tabulky 2 je zřejmé, že se nejlépe osvědčují koncentrace od 0,5N do 1N NH₃.

Tabulka 2

Průběh extrakce při různých koncentracích amoniaku 90 % vodným methanolem při t. v. (doba 1 hodina); použitá droga měla obsah 0,672 % morfinu

Koncentrace amoniaku	extrahovaný morfin v %	extrakční účinnost v %	% sušiny v extraktu	% morfinu v sušině
0	0,552	82,1	17,2	3,21
0,025N NH ₃	0,492	73,2	16,1	3,06
0,05N NH ₃	0,619	92,1	16,9	3,66
0,075N NH ₃	0,672	100,0	17,6	3,82
0,1N NH ₃	0,684	101,8	17,2	3,98
1N NH ₃	0,676	100,6	17,6	3,84

Poměr množství suché zelené makoviny k množství extrakčního činidla se pohybuje od hodnot 1:4 až 1:10. Nejvýhodnější se ukazuje poměr 1:8, při němž se dosahuje dostatečně vysokých koncentrací morfinu v extraktu při vysoké účinnosti extrakce.

Předností tohoto způsobu extrakce je také její rychlý průběh. Na příklad při použití 90% vodného methanolu obsahujícího amoniak v koncentraci 0,075N-NH₃ při teplotě varu extrakčního činidla a poměru drogy k činidlu 1:8 (tabulka 3) je veškerý morfin vyextrahován prakticky během jedné hodiny.

Tabulka 3

čas v min.	extrahovaný merfin v %	extrakční účinnost v %	% sušiny v extraktu	% morfinu v sušině
15	0,636	94,6	16,6	3,83
30	0,660	98,2	16,9	3,90
60	0,672	100,0	17,6	3,66
120	0,676	100,6	18,4	3,67
240	0,670	99,7	18,6	3,60

Z uvedeného vyplývá, že podobně jako v případě suché makoviny (Čs. patentový spis č. 110.847 z r. 1962) je nejvhodnějším extrakčním činidlem pro zelenou suchou makovinu směs methanol-voda-amoniak s obsahem 10-25 % vody a o koncentraci amoniaku od 0,05N do 1N NH₃ v poměru droga : extrakční činidlo 1:4 až 1:10, s výhodou 90% vodně-methanolický amoniakální roztok o koncentraci 0,075 N při poměru 1:8. Extrakce se provádí při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě varu extrakčního činidla. Výhodou tohoto způsobu extrakce je také poměrně malý obsah balastních látek v extraktu (obsah morfinu v sušině se pohybuje od 3 do 4 %).

Získaný extrakt je možno dále zpracovat po okyselení, zahuštění a odfiltrování vyloučených balastních látek buď pomocí iontoměníčů (např. silně kyselých katexů v H⁺ cyklu), nebo přetřepáním po úpravě pH, nebo některou z jiných známých metod.

Způsob extrakce podle vynálezu byl vyzkoušen v technologickém měřítku. Při zpracování extraktu pomocí iontoměníčů umožňuje izolovat morfin s vysokým výtěžkem ze suché zelené makoviny i s velmi nízkým obsahem morfinu (0,2 % hmotn. i méně), což jiné postupy nezaručují. Matečné louhy zbývající po izolaci morfinu lze dále zpracovat na vedlejší opiové alkaloidy známými způsoby, například podle čs. autorského osvědčení č. 167.093.

Způsob extrakce je podrobně osvětlen v příkladech provedení. Ve všech případech bylo použito suché zelené makoviny o obsahu 0,672 % analyticky zjištěného morfinu.

Příklad 1

Ke 25 g suché mleté zelené makoviny se přidá 200 ml 90% vodného methanolu, obsahujícího amoniak v koncentraci 0,05 N NH₃, a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 4 hodiny za občasného promíchání. Po ochlazení na laboratorní teplotu se část extraktu odfiltruje a v alikvotním podílu se stanoví jednak po odpaření a vysušení obsah sušiny, který činí 17,4 %, jednak analyticky množství vyextrahovaného morfinu, které činí 0,648 %. Extrakční účinnost je 96,4 %, obsah morfinu v sušině je 3,72 %.

Příklad 2

Ke 25 g suché mleté zelené makoviny se přidá 200 ml 90% vodného ethanolu obsahujícího kyselinu octovou v koncentraci 0,1N-CH₃CO₂H a směs se za občasného protřepání ponechá stát

197 403

4 hodiny při teplotě místnosti (25 ± 1 °C). Potom se část extraktu odfiltruje a v alikvotním podílu se stanoví jednak po odpaření a vysušení obsah sušiny, který činí 32,2 %, jednak analyticky množství vyextrahovaného morfinu, které činí 0,520 %. Extrakční účinnost je 77,4 %, obsah morfinu v sušině 1,61 %.

Příklad 3

Ke 25 g suché mleté zelené makoviny se přidá 200 ml n-butanolu, obsahujícího 10 % vody a amoniak v koncentraci 0,1N-NH₃, a směs se zahřívá za občasného protřepávání na teplotu 80 ± 2 °C 4 hodiny. Po ochlazení na laboratorní teplotu se část extraktu odfiltruje a v alikvotním podílu se stanoví jednak obsah sušiny (po odpaření a vysušení), který činí 28,6 %, jednak analyticky množství vyextrahovaného morfinu, které činí 0,658 %. Extrakční účinnost je 97,9 %, obsah morfinu v sušině je 2,30 %.

Příklad 4

K 25 g mleté zelené makoviny se přidá 250 ml methanolu, obsahujícího chlorovodík v koncentraci 0,25N HCl, a směs se třepě při laboratorní teplotě 4 hodiny. Potom se část extraktu odfiltruje a v alikvotním podílu se stanoví jednak obsah sušiny, který činí 35,4 %, jednak analyticky množství vyextrahovaného morfinu, které činí 0,588 %. Extrakční účinnost je 87,5 %, obsah morfinu v sušině je 1,68 %.

Příklad 5

V extrakčním Soxhletově přístroji se extrahuje 10 g mleté suché makoviny 15 hodin 200 ml 90% vodného methanolu, obsahujícího amoniak o koncentraci 0,1N NH₃. Po uvedené době reaguje kyselý výluh suché zelené makoviny s Mayerovým činidlem na alkaloidy jen nepatrně a droga je alkaloidů prostá.

Příklad 6

V kontinuálním extraktoru se protiproudým způsobem extrahuje 3000 kg suché zelené makoviny (obsah 0,221 % hmotn. morfinu) 80%ním vodným methanolem s obsahem 1 % hmotn. amoniaku, při poměru extrakčního činidla k makovině 10:1 (objem/hmotnost) a při teplotě 52 až 54 °C. Extrakční rychlost se upraví tak, aby makovina byla vyextrahována během 3 hodin. V průběhu extrakce se kontroluje obsah morfinu jak v extraktu, tak v extrahované makovině. Při tomto způsobu extrakce obsahuje extrakt průměrně 0,2107 g/litr morfinu, ve vyextrahované makovině zbývá 0,015 % hmotn. morfinu.

Získaný extrakt se zfiltruje na rotačním křemelinovém filtru a čirý filtrát se zahustí ve vakuu tak, aby obsah morfinu v koncentrátu byl 1 g/litr a aby teplota při zahušťování nepřestoupila 45 °C. Koncentrát se okyselí konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH 4,5. Vyloučené balastní látky a barviva se odfiltrují a čirý roztok se vede na silně kyselý sulfonovaný katex v H⁺-cyklu takovou rychlostí, aby obsah morfinu v efluentu nepřesáhl hodnotu 0,1 g/litr. Po skončené absorpci se nasycený katex promyje vodou a alkaloidy se eluují 80%ním vodným roztokem ethanolu, který obsahuje 3 % hmotn. amoniaku.

Získaný eluát se zahustí ke krystalizaci a vyloučený morfin se odsaje a přečistí přes hydrochlorid. Získá se morfin v 92%ní čistotě, v množství 4,5 kg ve formě báse, tj. 67,87 % teorie, vztaženo na analyticky stanovený obsah v zelené makovině. Matečné leuhy se shromažďují a zpracují známým postupem na vedlejší opiové alkaloidy.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob extrakce opiových alkaloidů, zejména morfinu, ze suché zelené natě anebo nedozrálých tobolek máku setého (*Papaver somniferum* L.), sklizených s výhodou v době tzv. technické (= opiové) zralosti, vyznačující se tím, že se suchá zelená makovina extrahuje vodou, nižšími primárními nebo sekundárními alkoholy alifatické řady o 1 až 4 atomech uhlíku nebo jejich vodnými roztoky v přítomnosti zásad nebo anorganických nebo organických kyselin alifatické řady o 1 až 3 atomech uhlíku při teplotě od teploty místnosti do teploty varu extrakčního činidla.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se extrakce provádí 90% methanolem, obsahujícím amoniak v koncentracích 0,05-1N NH_3 .
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na 1 hmotnostní díl makoviny používá 4 až 10 objemových dílů, s výhodou 8 objemových dílů extrakčního činidla.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se extrakce provádí při teplotě varu extrakčního činidla.