

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580018717.8

[51] Int. Cl.

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 217/20 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

B01D 11/04 (2006.01)

C07D 317/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964976A

[22] 申请日 2005.5.6

[21] 申请号 200580018717.8

[30] 优先权

[32] 2004. 6. 8 [33] US [31] 60/577,801

[86] 国际申请 PCT/US2005/016512 2005.5.6

[87] 国际公布 WO2005/123743 英 2005.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.8

[71] 申请人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 基思·G·托马茨

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图 2 页

[54] 发明名称

从鸦片中提取生物碱

[57] 摘要

一种从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其包括：将鸦片溶于溶剂中、将溶解的鸦片溶液加热、将溶解的鸦片溶液冷却、用至少一种第一弱酸调节溶解的鸦片溶液的 pH、将溶解的鸦片溶液过滤以回收滤液，然后将滤液中的至少一种生物碱分离和精制。优选地，其包括另外的步骤：在用至少一种第一弱酸调节溶解的鸦片溶液的 pH 之后将鸦片溶液急冷。用于将滤液中的至少一种生物碱分离和精制的优选方法包括采用制备型液相色谱，然而也可以采用溶剂萃取和过滤。

1. 一种从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其包括：
将鸦片溶于溶剂中；
将溶解的鸦片溶液加热；
将溶解的鸦片溶液冷却；
用至少一种弱酸调节溶解的鸦片溶液的 pH；
将溶解的鸦片溶液过滤以回收滤液，和
将滤液中的至少一种生物碱分离和精制。
2. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其进一步包括：在用至少一种第一弱酸调节溶解的鸦片溶液的 pH 之后将鸦片溶液急冷。
3. 如权利要求 2 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将鸦片溶液急冷的步骤处于约 0°C - 约 30°C 的温度下。
4. 如权利要求 2 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将鸦片溶液急冷的步骤处于约 0°C - 约 25°C 的温度下。
5. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中溶剂包括水。
6. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将溶解的鸦片溶液加热的步骤处于约 70°C - 约 105°C 的温度下。
7. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将溶解的鸦片溶液加热的步骤处于约 95°C - 约 105°C 的温度下。
8. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将溶解的鸦片溶液冷却的步骤处于约 25°C - 约 70°C 的温度下。
9. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中将溶解的鸦片溶液冷却的步骤处于约 40°C - 约 60°C 的温度下。
10. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中调节溶解的鸦片溶液的 pH 的步骤处于约 0pH - 约 4pH 范围内。
11. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中调节溶解的鸦片溶液的 pH 的步骤处于约 1pH - 约 4pH 范围内。
12. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法，其中

至少一种弱酸包括乙酸和甲酸。

13. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中至少一种弱酸选自: 乙酸、甲酸、碳酸、柠檬酸、丙酸、三氯乙酸、烟酸、丙酮酸和弱碱的共轭酸。

14. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中在调节溶解的鸦片溶液的 pH 的步骤之后进一步包括以下步骤: 在约 25°C - 约 70°C 的温度下将溶解的鸦片溶液搅拌约 60 分钟 - 约 720 分钟。

15. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中在调节溶解的鸦片溶液的 pH 的步骤之后进一步包括以下步骤: 在约 40°C - 约 60°C 的温度下将溶解的鸦片溶液搅拌约 120 分钟 - 约 240 分钟。

16. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中在将溶解的鸦片溶液搅拌的步骤之后进一步包括将助滤剂加入鸦片溶液的步骤。

17. 如权利要求 16 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中助滤剂选自: 硅藻岩、珍珠岩、dicalite、植物颗粒、硅藻土、硅酸钙、硅酸镁、无定形二氧化硅和纤维素。

18. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中在真空下将溶解的鸦片溶液过滤以回收滤液。

19. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中使用水平的带式过滤机进行溶解的鸦片溶液的过滤以回收滤液。

20. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中将溶解的鸦片溶液过滤以回收滤液包括形成滤饼并且用酸化的溶剂清洗滤饼。

21. 如权利要求 20 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中用酸化的溶剂清洗滤饼的步骤处于真空下。

22. 如权利要求 21 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中酸化的溶剂包括溶剂, 该溶剂包括水和选自以下的酸: 乙酸、甲酸、碳酸、柠檬酸、丙酸、三氯乙酸、烟酸、丙酮酸和弱碱的共轭酸。

23. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中将滤液中的至少一种生物碱分离和精制的步骤包括采用制备型液相色谱。

24. 如权利要求 1 所述的从鸦片中提取至少一种生物碱的方法, 其中将滤液中的至少一种生物碱分离和精制的步骤包括采用溶剂萃取和过滤。

从鸦片中提取生物碱

发明背景

鸦片是一种用于制备吗啡、可待因、蒂巴因和那可汀的关键原料。此外，其是那可汀的唯一来源。鸦片通过以下方式获得：将罂粟(*Papaver Somniferum*)的未成熟的豆荚切碎，然后将所得的流体收集并且在环境条件下将流体干燥。鸦片通常以单独包装在纸中的条块中获得，并且是一种具有特有气味的黑色焦油状材料。

主要问题是有效率地和有效地将主要的生物碱分离以及将主要的生物碱从鸦片残渣中分离的能力。有许多方法用于将鸦片分离成主要的生物碱，即吗啡、可待因、东罂粟碱、蒂巴因、罂粟碱和那可汀。然而，所有这些技术通过用富含主要的生物碱以及最少的鸦片残渣和其他的生物碱的原料起始而极大地改进。将那可汀生物碱分离的最常用方法是通过溶剂萃取，这些生物碱包括吗啡、可待因、东罂粟碱、蒂巴因、罂粟碱和那可汀（纳可汀）。分离包括精制以及颜色去除。然后通过碳吸附和沉淀将分离的那可汀生物碱精制。

这类改进的溶剂萃取的一个特定例子在 Ma 等在 2000 年 4 月 25 日授予的美国专利 No.6,054,584 中找到，其披露了一种仅仅将吗啡从鸦片中萃取的方法——其中将鸦片溶于碱性醇溶液中。然后将碱性醇溶液过滤并且将醇从滤液中除去以留下残渣。然后用 pH 至少为 11 的碱性水溶液将残渣萃取。可以将碱性水溶液过滤以除去在含水萃取步骤之后留下的任何固体物质，并且然后与足够数量的盐搅拌以避免乳液的形成。然后用苯或甲苯将碱性水溶液或滤液萃取。接下来，将碱性含水滤液的 pH 调节至 pH 为 8.5 - 9.5，这使得吗啡能够沉淀而回收。

除了使用碳之外，有许多不同的方式来实现吸附。一种方式是通过离子交换实现吸附。仍然另一种方式是通过极性相互作用或者常规的相吸附来实现吸附。仍然另一种方式是通过基于分子大小借助于使用膜将生物碱从其他组分中分离来实现吸附。

将鸦片处理以分离出主要的生物碱的另一种主要方法是基于鸦片在水中的分散,然后接着是用盐酸萃取。然后接着是用板式和框架式的过滤将不溶性材料分离。然后接着是通过用氯仿萃取将吗啡和可待因从其他的主要生物碱中分离。将含水的吗啡和可待因物流用石灰处理以除去袂康酸。然后采用多次重结晶将吗啡精制。然后通过用甲苯萃取将吗啡和可待因分离,然后用杂醇油将含水的吗啡物流萃取。通过酸萃取和蒸发将剩余的生物碱从氯仿中分离。然后通过分级结晶获得那可汀、罂粟碱和蒂巴因。

用于分离出主要的生物碱的优选方法是采用制备型液相色谱。该方法包括:将固定相介质装入色谱柱、将粗制的麻醉生物碱溶液送入色谱柱、将至少一种流动相加到色谱柱上,并且将至少一种麻醉生物碱洗出液从色谱柱上回收。该方法披露于2003年9月12日公开的国际专利申请No.WO03074526中,其整个内容在此引入作为参考。

本发明旨在克服一个或多个上述问题。

发明概述

在本发明的一个方面中,披露了一种从鸦片中提取至少一种生物碱的方法。该方法包括:将鸦片溶于溶剂中、将溶解的鸦片溶液加热、将溶解的鸦片溶液冷却、用一种或多种稍微强的到弱的酸调节溶解的鸦片溶液的pH以提高鸦片的过滤性、和将有用的生物碱萃取、冷却至较低的温度以进一步提高过滤性、将溶解的鸦片溶液过滤以形成滤饼,然后将滤饼清洗以回收更多的溶解的生物碱。可以将用过的滤饼丢弃。然后将滤液和洗液进一步处理以回收精制的吗啡、可待因、蒂巴因和那可汀。酸的pH可以极大地改变,然而通常避免使用强酸(例如盐酸)以提高产率。

这些仅仅是本发明的无数方面的一些,并且不应该被认为是与本发明相关的无数方面的全部包括性列举。对于考虑了以下披露内容和附图的本领域那些技术人员而言,这些和其他的方面将变得明显。

附图简述

为了更好地理解本发明,可以参照附图,其中:

图1是恒压间歇过滤实验的图表, t/V 对体积的曲线;

图2是在酸消耗(acid digest)步骤期间上清液中的生物碱的浓度的曲线,

比较了盐酸和乙酸;

图 3 是在 pH9.0 下使用丁醇的生物碱萃取的分析 (g/L) 对以小时计的时间的图表; 和

图 4 是酸消耗温度对鸦片滤饼阻力(cake resistance)的影响的图表。

发明详述

在以下详述中, 阐述了许多特定的细节以提供对本发明的彻底理解。然而, 本领域那些技术人员将理解的是可以不需要这些特定细节而进行实践。在其他情况中, 为了不混淆本发明, 没有详细描述非常公知的方法、步骤和组件。

在主要的生物碱, 即吗啡、可待因、东罂粟碱、蒂巴因、罂粟碱和那可汀的分离中涉及到两种重要的操作。第一种是过滤步骤以将含有生物碱的滤液从不溶的鸦片残渣中分离。可以将恒压间歇过滤的模型表示为:

$$\frac{dt}{dV} = K_p + B$$

$$K_p = \frac{\mu \alpha C_s}{A^2 (\Delta P)}$$

$$B = \frac{\mu R_m}{A (\Delta P)}$$

过滤面积由优选以平方厘米计的变量“A”表示。鸦片饼的阻力参数由优选以秒/m⁶计的变量“Kp”表示。压力由优选以牛顿/m²计的变量“P”表示。变量“Rm”表示优选以 1/m 计的介质阻力。变量“t”是优选以秒计的流逝时间。变量“V”是优选以立方米计的体积。变量“α”表示优选以 m/kg 计的鸦片饼阻力, 变量“μ”表示滤液的粘度并且优选以牛顿-秒/m²计。变量“cs”表示待滤出的浆液中的固体浓度, 并且优选以 kg 固体/m³计。最后, 变量“B”是优选以秒/m³计的过滤方程中的介质阻力参数。

因此, 借助于恒压间歇过滤实验, t/V 对体积的图表现出斜率为“Kp/2”和截距为“B”的线型的直线方程。如果液体粘度、过滤面积、浆液中的固体浓度和贯穿过滤器的压降被获知, 则我们可以解决特定的鸦片饼阻力“α”和介质阻力“Rm”。一个说明性的, 但非限制性的恒压过滤图示于图 1 中。

在图 1 中所示的例子问题中, 我们发现固体浓度为 114.32kg/m³。H₂O

的粘度为 $8.937 \times 10^{-4} \text{Ns/m}^2$ 、贯穿过滤器的压降为 $90,000 \text{N/m}^2$ ，过滤面积为 0.01767m^2 。线条穿过数据点的斜率 $K_p/2$ 为 $0.0000151 \text{min/cm}^6$ 或者 $1.812 \times 10^9 \text{s/m}^6$ 。然后，鸦片饼阻力值的解决提供了以下内容：

$$\alpha = \frac{(1.812 \times 10^9 \text{s/m}^6)(0.01767 \text{m}^2)^2(90,000 \text{N/m}^2)}{(8.937 \times 10^{-4} \text{Ns/m}^2)(114.32 \text{kg/m}^3)} = 4.984 \times 10^{11} \text{m/kg}$$

该回归线的斜率是线型的。这表明在过滤期间鸦片饼没有变得压缩。此外，没有出现过滤介质被颗粒粘结。

如果鸦片饼阻力伴随着压力而变化，则鸦片饼可以压缩。如果鸦片饼可以压缩，则提高贯穿过滤器的压降可能不会导致过滤速度成比例的提高。回归线将是弯曲的（非线型）。在极端情况下，如果压力过多地增加，则实际上滤液的流动可能减少。由于鸦片饼的单个颗粒被强制在一起，因此鸦片饼压缩可能由鸦片饼中的空隙体积的减小或者由鸦片饼中的颗粒的变形而造成。可以通过进行实验以确定压力与鸦片饼阻力之间的关系 ($\alpha = \alpha(\Delta P)$) 来评价鸦片饼压缩性。

介质被鸦片颗粒堵塞还可能负面地影响过滤速度。当颗粒与过滤介质中的开口相比而相对小时，这是最普遍的。这导致过滤介质被颗粒阻塞。

可以通过几种方式来解决鸦片饼压缩和介质阻塞的问题。可以通过在过滤期间降低压降、通过加入助滤剂，或者通过将批料急冷(chilling)以提高颗粒的刚度而将鸦片饼压缩最小化。鸦片含有焦油，可以通过在过滤期间降低批料温度而使得其更刚性。可以通过适宜地选择介质、通过用助滤剂将介质预涂覆，和通过在批料之间将介质回洗以除去嵌入的细粒而减少介质阻塞。

在将主要的生物碱，即吗啡、可待因、东罂粟碱、蒂巴因、罂粟碱和那可汀从鸦片中分离中涉及的第二个主要操作包括将主要的生物碱从分散的鸦片中扩散到周围溶液。Fick 的第二扩散定律通常可以如下表示：

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_{AB} \nabla^2 C_A$$

该方程表示扩散的生物碱“A”的浓度变化速率与生物碱的流量(flux)的散度成比例。变量“ C_A ”是以 mol/m^3 计的生物碱物类“A”的浓度。变量 D_{AB} 是以 m^2/s 计的生物碱物类“A”通过生物碱物类“B”的扩散率。变量“ t ”是优选以秒计的流逝时间。我们认为，在分散的鸦片颗粒表面上的流量与生物碱的浓度成比例： $(D_{AB} \nabla C_A = k_L(C_A(t, R) - C_{A\infty}))$ 。这表示在分散的鸦片颗粒表面上

有自然的或者强制的对流。在表面上形成鸦片颗粒的生物碱的流量与松散的(bulk)液相和分散的鸦片颗粒表面之间的浓度差值成比例。比例常数“ K_L ”被公知为是传质系数，并且是粒度和形状、流动的流体和扩散物类的物理性能以及流动的流体相对于鸦片颗粒的流速的函数。因此我们认为，基于用于评价传质系数的相关性，当鸦片的粒径变得更小或者鸦片悬浮液的搅拌增加时，将主要生物碱从分散的鸦片颗粒中提取的速率升高。然而，这两种方法都有上限。例如，如果鸦片颗粒变得太细，则由于滤饼压缩或者堵塞的过滤介质而因此过滤可能变得更加困难。

可以通过改变溶剂或温度来进行生物碱的提取的其他改进。例如，更好地选择酸（或溶剂）或者提高萃取温度可以提高生物碱的流动性或者鸦片的溶解性。然而，存在两种受限制的情形。第一种情形是通过颗粒的扩散比颗粒表面上的流量慢。这是其中通过减小粒度并且不通过提高混合强度来提高萃取速率的情形。在第二种情形中，通过颗粒的扩散比颗粒表面上的流量快。这是其中可以通过搅拌并且还通过减小粒度来提高萃取速率的情形。

实验步骤

借助于说明性的，但非限制性的装置来进行典型的实验。这包括最初用混合机例如 OSTERIZER®双速混合机将鸦片分散。OSTERIZER®是 Sunbeam Corporation、在 5400W.Roosevelt Road, Chicago Illinois 60650 拥有商业处所的 Delaware corporation 的联邦注册商标。优选通过流速计例如 Extech Instruments Photo/Contact Tachometer, 型号 461895 来进行混合机速度的测量。采用水银温度计测量批料温度。用自动补偿温度的 pH 计测量 pH。采用使用磁性搅拌棒的搅拌/热板来进行混合。使用 WHATMAN® No.40 滤纸借助于 15cm(6 英寸)布氏漏斗进行过滤,除非另外说明。WHATMAN®是在 Whatman House, St.Leonard's Road, 20/20Maidstone Kent, Me1601s, England 拥有商业处所的 Whatman International Limited 的联邦注册商标。还借助于带有压力控制的真空泵例如 BUCHI® VAC-O-BOX™或者带有真空计和手动的针阀以调节真空的真空泵来完成过滤。BUCHI®是在 Meierseggsstrasse 40, 9230Flawil, Switzerland 拥有商业处所的 Buchi Labortechnik AG, Swiss Corporation 的联邦注册商标。

典型的实验批料的说明性，但非限制性的例子包括：将 119g 鸦片分散于 500ml 去离子 (DI) 水中，然后根据需要调节温度。然后加入酸以获得 3.0 的 pH，然后在特定的温度下使批料消耗特定的一段时间。在消耗期结束后，加入二十 (20) g 助滤剂并且根据需要将批料冷却。在将悬浮液冷却之后，然后将批料过滤。然后通过高压液相色谱 (HPLC) 分析母液和滤饼的主要生物碱。在一些实验中，在加入酸之后在时间间隔下分析鸦片悬浮液以获得主要生物碱的提取速率。测试广泛种类的酸和溶剂。另外，在宽的范围内测试工艺温度。最后，进行实验以测定被尝试用于破坏导致差的过滤的一些组分的酶。

在过滤步骤期间，记录滤液的体积和流逝的过滤时间。获得以秒计的流逝时间 (t) /以立方米计的滤液体积 (V) 对以立方米计的滤液体积 (V) 的图。然后可以计算该曲线的斜率。然后记录贯穿过滤的压降。在过滤步骤结束后，将鸦片饼样品干燥以获得鸦片饼中的水含量。然后通过将干燥残余物的克数除以滤液体积而获得固体浓度。然后假定滤液粘度与纯水相同 (1cP 或 $8.937 \times 10^{-4} \text{kg/ms}$)。然后直接计算鸦片饼的比阻力 (specific resistance)。

还可以采用优选，但不必须地由不锈钢构成的“袋式过滤器 (pocket filter)”过滤。袋式过滤器被构造成进行压力和真空过滤。该袋式过滤器装有夹套并且与循环加热器/急冷器相连以控制过滤温度。

通过在容量瓶中将等分试样稀释一百 (100) 倍而制备用于高压液相色谱 (HPLC) 分析的溶液样品。首先，用于稀释样品的溶液优选，但不必须是 50% 甲醇/50% (1% 乙酸) v/v。然而在该情况下，采用妨碍高压液相色谱 (HPLC) 方法的甲醇以分析那可汀和罂粟碱。因此，用弱酸例如 1% 乙酸将后面样品稀释。通过使用超声波将滤饼分散于容量容器例如烧瓶中而制备鸦片饼样品。在分析之前，通过过滤器例如 0.45 微米注射过滤器将鸦片饼样品的等分试样过滤。

使用溶剂进行一些实验以研究液体萃取而将生物碱精制或分离。在这些实验中，在用稀乙酸稀释至一定体积之前将溶剂层的等分试样蒸发至干燥。以该方式将等分试样蒸发以消除溶剂对停留时间和色谱分析的峰形状的影响。通过将有机层中的生物碱浓度除以水层中的生物碱浓度而获得分配系数。在液体萃取之后，通过将混合容器例如圆筒装满水溶液和溶剂来

进行碎料层(rag layer)的消散。然后用塞子将混合容器例如圆筒密封并且在一定的速率下振荡预定的时间间隔,然后记录随着时间流逝的界面水平。

鸦片分析的结果可能变化,并且在某些条件下在色谱图上可能出现双峰。因此,百分之五十(50%)的甲醇的使用并不优选。在不可能实现质量平衡密闭的情况下,可以将滤饼中残余生物碱的分析结果用作本方法的基准。

实验 I

实验 I 的目的是在与乙酸的关系中获得盐酸性能的并列数据(side by side data)。在室温下进行酸消耗 96 小时。在时间间隔下将鸦片悬浮液取样,并且进行分析以测试从鸦片中提取生物碱的速率。

通过将 1 升去离子水和 238g 鸦片加入混合机而将鸦片分散。混合机在“浓汤(puree)”中运行。这处于 14,046RPM 或者 725,791 的雷诺数下两(2)分钟。将浆液分在两个 Erlenmeyer 烧瓶之间。将焦油球(tar ball)保留在混合机的底部。下一步骤是加入 100ml 水。然后将混合机设定为“液化”。这处于 20,495RPM 或者 991,216 的雷诺数下三十(30)秒。在两个 Erlenmeyer 烧瓶之间没有均匀分布。这之后是使全部浆液返回到混合机中并且以“液化”再加工十(10)秒。然后将浆液分在两个 Erlenmeyer 烧瓶之间。浆液外观有大量泡沫。每一个 Erlenmeyer 烧瓶中的 pH 都调节到 3.0。在一个 Erlenmeyer 烧瓶中,用盐酸(37%)调节 pH,在另一个 Erlenmeyer 烧瓶中用冰醋酸调节 pH。这之后是将等分试样取出,从每一 Erlenmeyer 烧瓶中获得 1.00g 样品并且通过针筒式过滤器过滤。在酸中消耗 96 小时后,然后将 20g 助滤剂加入到每一 Erlenmeyer 烧瓶中。

下一步骤是搅拌 1 小时,并且通过平行连接在 WELCH GENTTM8890TM真空泵上的两个 12.5cm 布氏漏斗将每一 Erlenmeyer 烧瓶的内容物过滤。将 WELCH GENTTM8890TM真空泵设置成在贯穿过滤器为 650mm 汞的压差下运行。使用乙酸的过滤在一(1)小时又二十九(29)分钟内完成。收集到 780ml 滤液。使用盐酸的过滤在一(1)小时又四十(40)分钟内完成。收集到 560ml 滤液。收集每一滤液的样品。然后将这些样品稀释并且然后送到高压液相色谱(HPLC)分析。

然后使鸦片饼在水中重新成浆,并且将 pH 调节至 3.0。然后将滤饼过滤并且清洗第两次。此外,将鸦片饼重新成浆、过滤并且然后清洗第三次。

然后将全部滤液取样，并且然后送到高压液相色谱（HPLC）分析。

图 2 中示出了在酸消耗步骤期间上清液中的生物碱浓度的曲线，比较了盐酸和乙酸。结果表明，除了吗啡之外的全部生物碱在四（4）小时内被提取（借助于第一数据点）。可能除了吗啡之外的生物碱的扩散迅速，以致于不可能获得数据以评价传质参数。吗啡提取在二十四（24）小时内完成。由于生物碱的浓度不会随着时间而下降，因此这些结果还可以表明当 pH 为 3.0 时，这些生物碱在室温下稳定至多 96 小时。

现在参照表 1，示出了每次过滤的母液分析结果。产率基于如美国药典（USP）中规定的在鸦片块上进行的分析结果。在第三次过滤之后，在每一滤饼中没有探测到生物碱。

表 1 - 滤液分析（生物碱的克数）

过滤	吗啡		可待因		蒂巴因	
	HCL	HOAC	HCL	HOAC	HCL	HOAC
1	10.19	11.06	2.53	2.78	2.21	2.50
2	0.92	0.52	0.24	0.14	0.32	0.17
3	0.12	0.05	0.03	0.01	0.10	0.04
总计	11.23	11.63	2.81	2.93	2.63	2.72
产率	96.46%	99.95%	74.47%	77.81%	101.36%	104.47%

实验的下一部分是测试各种溶剂以确定用于液体萃取的可能的候选者，以使得可以将生物碱分离和精制。将五十（50）ml 滤液和五十（50）ml 溶剂装入一百（100）ml 混合圆筒中。在大约一（1）次振荡/秒下将一百（100）ml 圆筒振荡三十（30）秒。使一百（100）ml 混合圆筒静置，并且随着时间而记录碎料层的底部和顶部的位置。鸦片的盐酸萃取的一个实验结果示于表 2 中，并且乙酸萃取的一个实验结果示于表 3 中。使用的四种溶剂是甲苯、己烷、正丁醇（n-BuOH）和异戊醇（i-C5OH）。

表 2 - 混合圆筒研究，盐酸萃取

时间	上部乳液层				下部乳液层			
(mm:ss)	甲苯	己烷	n-BuOH	i-C5OH	甲苯	己烷	n-BuOH	i-C5OH
0:30	47	70			47	50		
1:00	47	68			47	48		
2:00	47	58			47	48		
3:00	47	54	38	44	47	48	38	44
4:00	47	50	39	45	47	48	39	45
5:00	47	49	40	45	47	49	40	45
10:00	47	49	40	45	47	49	40	45

表 3 - 混合圆筒研究，乙酸萃取

时间	上部乳液层				下部乳液层			
(mm:ss)	甲苯	己烷	n-BuOH	i-C5OH	甲苯	己烷	n-BuOH	i-C5OH
0:30	51	53	31	35	48	49	31	35
1:00	51	52	32	35	48	49	32	35
2:00	49	51	33	37	49	49	33	37
3:00	49	51	34	40	49	49	34	40
4:00	49	50	35	42	49	49	35	42
5:00	49	49	35	42	49	49	35	42
10:00	49	49	36	43	49	49	36	43

该数据表明，甲苯中的乳液层在两（2）分钟内消失，己烷中的乳液层在五（5）分钟内消失。丁醇中的乳液层在三（3）分钟内消失。由于难以观察到界面，因此这是与该乳液层是否完全存在相关的一个问题。在异戊醇中，乳液在三（3）分钟内消失。由于难以观察到界面，因此这再次成为与该乳液层是否完全存在相关的一个问题。在水相与这两种醇之间的界面持续下降约五（5）至十（10）分钟。

使用氯仿作为有机溶剂进行类似的实验。在该情况下难以观察到界面，因为在第一次将混合圆筒振荡期间在混合圆筒的内表面上形成薄的焦油层。结果是乳液层需要约十三（13）分钟以从由鸦片的乙酸萃取获得的液体中除去。在约两（2）分钟内，乳液从由鸦片的盐酸萃取获得的液体中除去。这接着是随后的振荡，其不会造成重新形成乳液。这将表明，在氯仿的存在下使乳液稳定的焦油不可逆地变性。

在混合圆筒研究结束后，将这些层取样以用于高压液相色谱（HPLC）分析，并且获得每一体系的分配系数。然而，在 3.0 的 pH 下在甲苯或己烷层中没有显著浓度的生物碱。因此，如下表 4 中所示的那样，仅仅报导了正丁醇、异戊醇和氯仿的分配系数。

表 4 - 生物碱分配系数，pH3.0

体系	吗啡	可待因	蒂巴因
BuOH/HCl	0.1110	0.1374	0.4312
BuOH/HOAc	0.1971	0.2277	0.6351
异戊醇/HCL	0.0084	0.0181	0.1053
异戊醇/HOAc	0.0210	0.0319	0.1548
CHCL3/HCl	0.0000	0.0074	0.5363
CHCL3/HOAc	0.0022	0.0341	1.5273

这些结果表明，乙酸增强了生物碱分配到有机溶剂中或者生物碱的乙酸盐与盐酸盐相比更溶于溶剂。这将意味着如果在溶解鸦片的步骤中将乙酸被盐酸代替，则在氯仿萃取期间生物碱的溶解度可能损失。

还在 pH9.0 下通过调节相同体积的水溶液（用乙酸萃取的鸦片）和有机溶剂的混合物的 pH 而获得吗啡、可待因和蒂巴因的分配系数。使这些相分离，并且将每一层的等分试样取出。结果示于下表 5 中：

表 5 生物碱分配系数，pH9.0

体系	吗啡	可待因	蒂巴因
BuOH/HOAc	8.1095	18.9714	34.7434
异戊醇/HOAc	5.3848	19.6646	55.5035
甲苯/HOAc	0.0352	5.3686	154.6710
己烷/HOAc	0	0.0735	1.8589

在甲苯体系中，用含水层中的稍微焦油状残渣将整个有机层乳化。在己烷体系中，在液体界面上形成了胶层，其当振荡时将消失。在水相中形成了适度的焦油层。在丁醇体系中，由于每一相同样地暗，因此难以识别出界面。然而，不会存在乳液或焦油。在异戊醇体系中，有机层中有乳液。两个相都是黑色。这些高的分配系数表明正丁醇或异戊醇可用于将生物碱从鸦片中提取出来。

实验 II

在该实验中，使用正丁醇和异戊醇进行尝试以在碱性条件下将生物碱从鸦片中提取。将 237g 鸦片和 500ml 去离子（DI）水装入混合机。鸦片以“浓汤”的设置处理。这处于 14,046RPM 的速度或者 679,329 的雷诺数下 1 分钟。然后将混合机设定为“混合”。这处于 16,283RPM 的速度或者 787,536 的雷诺数下一（1）分钟。然后将混合机设定为“液化”三十（30）秒。然后，将约 450ml 浆液转移到两个 Erlenmeyer 烧瓶的每一个中。这之后是将 500ml 正丁醇加入到一个烧瓶中，并且将 500ml 异戊醇加入到另一个烧瓶中。在搅拌的同时将每一烧瓶的 pH 调节至 9.0。搅拌进行一（1）小时，然后收集

有机层的样品。将烧瓶在室温下搅拌二十四（24）小时，然后将二十（20）g 助滤剂加入到每一烧瓶中。在又搅拌 1 小时后将烧瓶过滤。使用 WHATMAN® No.40 滤纸借助于 12.5cm 布氏漏斗进行过滤。

将真空泵调节至 650mm 汞。对于丁醇烧瓶而言，过滤时间为一（1）小时又十九（19）分钟，对于戊醇烧瓶而言为两（2）小时又十七（17）分钟。滤液体积分别为 750ml 和 800ml。将滤饼各自在 250ml 水中重新成浆，然后加入 500ml 新鲜溶剂。然后将十（10）g 助滤剂加入到每一烧瓶中。然后将每一烧瓶搅拌 1 小时，然后过滤。将其重复用于第三次过滤。正丁醇萃取的第二次和第三次过滤每次在约一（1）小时内完成，而异戊醇萃取的第二次和第三次过滤每次需要约四（4）小时。将每一相的等分试样取出并且送至分析。

分析结果表明在萃取步骤期间吗啡分解。随后的研究表明，如图 3 中所示，当 pH 大于六（6）时吗啡在氧气的存在下非常不稳定。这些结果告诉我们：约一半的最初存在的吗啡在二十四（24）小时后分解。吗啡和可待因的产率仅仅为理论产率(theoretical exception)的百分之四十（40%）- 百分之六十（60%）。长的过滤时间和差的产率的结合暗示着这些方法没有一种将归类为成功的商业化方法。然而，甲苯中的生物碱分配系数证明在本鸦片方法的其他方面中是有用的。在第一个小时之后，可待因和蒂巴因的浓度没有变化，这表明传质在一（1）小时内结束。另外，这两种生物碱的扩散迅速以致于不可能获得扩散参数。

实验III

第一个步骤是将 119g 鸦片和 300ml 去离子（DI）水加入混合机。将混合机设置为“液化”。然后将浆液转移到 Erlenmeyer 烧瓶中。这之后是用两种（2）种 100ml 含有去离子（DI）水的洗液将混合机清洗，同时对于每次清洗将混合机以“液化”加工。将两种洗液转移到 Erlenmeyer 烧瓶中。使用 125ml 冰醋酸将 pH 调节至 3.03。在室温下将其搅拌过夜。这之后是加入 20g 助滤剂，然后通过 12.5cm 布氏漏斗过滤。在约十五（15）分钟/一百（100）ml 滤液下，过滤非常缓慢。然后将五十（50）ml 滤液和相同体积的水加入 Erlenmeyer 烧瓶中。这之后是将一百（100）ml 甲苯加入烧瓶。然后加入一（1）g 硫酸铵。用 1: 2 的百分之五十（50%）氢氧化钠：水（v/v）将 pH

调节至 10.0。使用 WHATMAN® No.40 滤纸通过 12.5cm 布氏漏斗将其过滤。

即使在将批料过滤之后，甲苯层也表现出完全乳化。将滤液转移到分液漏斗中并且将这些层分离。使用 35ml 5: 25 的浓硫酸：水（v/v）将含水层的 pH 调节至 3.6。用 100ml 5% 乙酸（v/v）将甲苯层重新萃取。

鸦片进料溶液几乎是黑色并且不透明。得自于甲苯酸萃取的含水层是透明的、为粉红-褐色，大致为稀茶的颜色。高压液相色谱分析结果表明该进料溶液仅仅为十五（15）面积百分比（%）的蒂巴因，但得自于甲苯酸萃取的含水层为五十五（55）面积百分比（%）的蒂巴因和二十八（28）面积百分比（%）的可待因。尽管乳液存在，但这表明可以将蒂巴因部分精制，并且可以采用液体萃取将大部分颜色除去。

实验 IV-XXIII - 鸦片分散

这些实验的目的是测试各种酸和用于鸦片萃取和过滤的条件。测试的酸是乙酸、盐酸、甲酸、磷酸、硫酸、混合的甲酸和乙酸，以及混合的盐酸和乙酸。实验条件包括：消耗步骤的持续时间、预处理温度、消耗温度和过滤温度。实验条件和过滤数据的概述示于表 6 中。将鸦片萃取和过滤过程分为以下步骤：（1）包括借助于混合机分散或热处理的预处理；（2）酸消耗步骤；和（3）过滤步骤。

表 6 - 过滤数据

实验	预处理*	消耗时间 (小时), 温度	酸	过滤 温度	滤饼阻力 (10^{13} m/kg)	滤饼 LOD(%)
实验 IV	液化 1	24	HOAc		4.79	
实验 V	液化 5	48	HOAc		4.71	
实验 VI	混合, 1/2	2	HOAc		7.03	56.2
实验 VII	混合, 1/2	24	HCl		0.38	49.0
实验 VIII	混合, 1/2	96	HOAc		1.32	41.4
实验 IX	混合, 1	24	甲酸		0.73	49.4
实验 X	混合, 1	3	甲酸		1.47	60.4
实验 XI	混合, 1	3	磷酸		1.05	56.8
实验 XII	混合, 1/2	24	硫酸		1.08	63.4
实验 XIII	混合, 3/4 90C	3 (50 C.)	甲酸 +1% HOAc	25° C.	0.36	49.0
实验 XIV	混合, 3/4 70C	3 (50 C.)	甲酸 +5% HOA	50° C.	0.66	60.6
实验 XV	混合, 3/4	3 (50 C.)	甲酸	53° C.	0.48	67.0
实验 XVI	混合, 3/4 70C	2 (50 C.)	甲酸 +1% HOA	50° C.	0.42	73.4
实验 XVII	煮沸	3 (70 C.)	甲酸 +1% HOA	35° C.	0.041	40.4
实验 XVIII		3 (70 C.)	甲酸 +1% HOA	25° C.	0.51	56.8
实验 XIX	煮沸	3 (70 C.)	甲酸 +1% HOAc	25° C.	0.048	47.0
实验 XX	煮沸	3 (50 C.)	甲酸 +1% HOAc	15° C.	0.070	50.0
实验 XXI	煮沸	3 (30 C.)	甲酸 +1% HOAc	15° C.	0.388	56.6
实验 XXII	煮沸	3 (50 C.)	甲酸 +1% HOAc	5° C.	0.050	38.3
实验 XXIII	煮沸	3 (40 C.)	甲酸 +1% HOAc	10° C.	0.158	56.6
实验 XXIV	煮沸	3 (55 C.)	甲酸 +1% HOAc	10° C.	0.038	54.6

通过使用共混而研究的其中一种初始概念是鸦片颗粒的粒度分布对过滤速度(filtration rate)的影响。实验过程是在不同的旋转速度和持续时间下将鸦片装入混合机。所采用的两种旋转速度将混合机设定为“液化”——其处于 20,495RPM 或者 991,216 的雷诺数下, 和将混合机设定为“混合”——其处于 16,283RPM 或者 787,536 的雷诺数下。得自于实验 IV 和 V 的数据表明共混持续时间对滤饼阻力没有显著影响。实验 VI 和 VII 中的滤饼阻力支持了头两个

实验的结果。这表明与共混速度或共混持续时间相比,消耗时间对滤饼阻力具有更大的影响。共混还可以制得高度非均匀的鸦片悬浮液,因为中等尺寸的块(至多两(2)厘米直径)可以保留在刀片下面。这些鸦片块需要人工劳动以离开混合机底座和额外的共混时间以分散。然而,通过实验 XVII 将明显看出当加热时鸦片将分散。如果将悬浮液充分加热,则仅仅需要将鸦片原料切割成适合于通过 Erlenmeyer 烧瓶颈的块。

该研究的其中一个主要结果是鸦片的热预处理对过滤的影响。伴随着在 70°C 之上搅拌,鸦片会分散并且溶成非常细的悬浮液中。因此,仅仅需要将鸦片原料切割成适合于通过用于该溶解步骤的烧瓶的颈的一(1)厘米至两(2)厘米的块。实际中有对鸦片块的尺寸的限制。将鸦片原料包装在新闻纸、冰纸(glacine paper)和牛皮纸袋的包装材料中。必须将这些包装材料的尺寸减小至它们将不会阻塞设备的点,以及将鸦片暴露在用于处理的水和酸中。因此,将仍然可能需要使用例如锯齿状的搅拌机将鸦片原料切碎。

热预处理的第二个影响是使鸦片原料中阻碍了过滤的一些组分变性。实验 XIII、XVI 和 XX 表明当预处理温度升高时,滤饼阻力降低。实际上,在 50°C 的预处理温度与煮沸十五(15)分钟之间,滤饼阻力降低 6.8 倍。该影响的一部分还归因于较低的过滤温度。

使用多种酸以从鸦片中提取出生物碱。使用强酸即盐酸进行的萃取与使用弱酸即乙酸进行的萃取相比更容易过滤。硫酸和磷酸制得了具有阻力的滤饼,该阻力处于使用盐酸和乙酸获得的那些之间。甲酸与 1% 乙酸能够制得阻力比纯甲酸或甲酸与百分之五(5%)乙酸更小的滤饼。然而,这还可能部分归因于预处理温度。

这些结果表明当酸消耗时间增加时,滤饼阻力降低。使用乙酸进行的萃取滤饼阻力在两小时消耗之后为 $7.03 \times 10^{-13} \text{ m/kg}$ (参见实验 VI), 在 24 小时消耗之后为 $4.79 \times 10^{-13} \text{ m/kg}$ (参见实验 IV), 在 96 小时消耗之后为 $1.32 \times 10^{-13} \text{ m/kg}$ (参见实验 VIII)。以类似的方式,当消耗时间从三(3)小时增至二十四(24)小时的时候,使用甲酸进行的萃取滤饼阻力降低一半。参见实验 IX 和 X。

酸和消耗时间的影响表明鸦片中限制过滤的一些组分通过暴露于酸下而变性,并且暴露更长时间或者酸更强,则这些组分将变得更完全地变性。还表现出存在少量乙酸的一些优点。这可能归因于乙酸的溶剂性质。然而,

大量即百分之五（5%）的乙酸或者更大，则滤饼阻力增加。这表明中等强度的酸和具有一些优良的有机溶剂性质的弱酸的组合制得了最好的滤饼。

提高酸消耗温度降低了滤饼阻力。参见实验 XV II、XIX、XXI、XX II 和 XXIII，如图 4 中所示。这些数据表明，滤饼阻力对低于 50℃的消耗温度非常敏感，但滤饼阻力对高于 50℃的消耗温度不敏感。这些数据全部基于通过煮沸的鸦片预处理，然后是在甲酸和百分之一（1%）乙酸中消耗三（3）小时。

在最好的情况下，鸦片饼相当柔韧。因此，过多的压力可以造成滤饼压缩，并且因此提高对滤液流动的阻力。如稍后在下面描述的那样，借助于袋式过滤器现场进行的测试表明当温度降低时，滤饼阻力降低。该数据表明在 15℃或低于 15℃的温度下，滤饼阻力降低。这表明在低于 15℃的温度下，鸦片饼变得更加坚硬而较少的压缩。

滤液中回收的生物碱的百分比在下面示于表 7 中。该值表示滤液中回收的生物碱的百分比。该回收的生物碱包括滤液中的生物碱和鸦片饼中的残余物。这是对萃取和鸦片饼清洗的效率的测量。然而，不采用大量的水进行清洗。它们通常借助于相对少量的水（2 x 50ml）来进行。这些实验的目的是提供产生有利或不利的过滤效率的条件指示。

实验数据表明通过煮沸的预处理提高了生物碱从鸦片饼中的回收率。与实验 XVIII 相比，实验 XV II 和 XIX 始终具有更高的生物碱在滤液中的回收率。消耗的持续时间（参见实验 VI 和 VIII）还表现出起到重要的作用，正如更长的消耗具有更高的回收率那样。还表明，使用盐酸（参见实验 XX II）不会如甲酸那样有效地提高回收率。这可以表明甲酸的些许优良的溶剂特性对生物碱的回收是有利的。然而，在将鸦片悬浮液煮沸之后的消耗温度（参见实验 XVII、XX、XI 和 XIII）没有表现出对萃取效率有影响。

表 7 - 生物碱从滤饼中的回收率（滤液中回收的生物碱的百分比）

实验	吗啡	可待因	蒂巴因	那可汀
实验 VI (HOAc, 2小时)	90.4	89.2	89.3	
实验 VII (HCl, 24小时)	88.2	88.1	81.2	
实验 VIII (HOAc, 96小时)	94.8	97.3	95.1	93.7
实验 IX (甲酸, 24小时)	94.7	93.6	89.4	87.5
实验 X (甲酸, 3小时)	81.6	82.1	76.8	75.8
实验 XI (磷酸, 3小时)	82.7	82.9	76.6	75.0
实验 XII (硫酸, 24小时)	87.8	88.5	80.9	79.4
实验 XIII (甲酸 + 1% HOAc, 50° C., 3小时)	97.0	97.6	91.0	89.5
实验 XIV (甲酸 + 5% HOAc, 50° C., 3小时)	93.1	90.0	89.5	87.9
实验 XV (甲酸, 50° C., 3小时)	93.0	93.7	87.7	85.3
实验 XVI (甲酸 + 1% HOAc, 50° C., 2小时)	89.8	90.6	85.0	82.5
实验 XVII (煮沸, 甲酸 + 1% HOAc, 70° C., 3小时)	97.8	98.0	93.9	92.1
实验 XVIII (甲酸 + 1% HOAc, 70° C., 3小时)	86.5	87.4	82.0	80.1
实验 XIX (煮沸, 甲酸 + 1% HOAc, 70° C., 3小时)	96.2	96.1	92.3	91.4
实验 XX (煮沸, 甲酸 + 1% HOAc, 50° C., 3小时)	97.8	98.1	93.6	90.5
实验 XXI (煮沸, 甲酸 + 1% HOAc, 30° C., 3小时)	98.0	99.9	94.1	90.6
实验 XXII (煮沸, HCl + 1% HOAc, 50° C., 3小时)	90.8	91.4	83.3	69.1
实验 XXIII (煮沸, 甲酸 + 1% HOAc, 40° C., 3小时)	98.2	100	94.5	92.1

然后采用过滤面积为 20 平方厘米的夹套式不锈钢袋式过滤器、带有压力调节器的氮气瓶、BUCHI®VAC-O-BOX™真空泵和循环冷却器/加热器来进行实验。一种说明性, 但非限制性的夹套式不锈钢袋式过滤器由在 9123-115 Monroe Road, Charlotte, North Carolina 28270 拥有商业处所的 BHS Filtration Inc. 生产。

过程包括: 通过将 1,500ml 去离子 (DI) 水和 357g 鸦片装入 Erlenmeyer 烧瓶中来制备大批的鸦片悬浮液。将烧瓶温和地煮沸约十五 (15) 分钟, 然后冷却至 50°C。在将烧瓶冷却之后, 装入 15ml 乙酸, 并且使用甲酸将 pH 调节至 3.0。在 50°C 下将烧瓶搅拌三 (3) 小时, 然后装入六十 (60) g 助滤剂。在装入助滤剂之后, 再将烧瓶搅拌一 (1) 小时。

通常采用 100ml 的鸦片浆液的等分试样来进行过滤试验 (实验 XVIII 采用 75ml 浆液进行)。将鸦片浆液装入带有过滤介质的袋式过滤器。通过将氮气瓶连接在袋式过滤器上并且用调节器设置所需的压力来进行压力过滤。用量筒收集滤液并且用秒表计时。通过将 VAC-O-BOX™和袋式过滤器连接在过滤瓶上来进行真空过滤实验。这之后是将滤液流入真空烧瓶计时。

然后在 1、2、3、4 和 6 巴表压下进行压力过滤，并且在 -0.8、-0.84 和 -0.91 巴下进行真空过滤。通常用十五 (15) ml 1% 的甲酸进行清洗。

数据表明在压力过滤的条件下出现了滤饼压缩。升高压力不会导致过滤时间成比例地减少。另外，压力过滤通常导致过滤介质最终堵塞。用于最好的实验的关键过滤数据在下面概述于表 8 中：

表 8 BHS 过滤试验数据

实验	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX
压力 (巴)	-0.80	-0.80	-0.80	3	3	3
温度 (°C)	15	30	5	5	5	5
浆液体积 (mL)	100	100	100	75	100	150
过滤时间 (s)	960	980	870	320	720	1920
清洗 1 时间 (s)	350	375	360	40	200	920
清洗 2 时间 (s)	350	605	320	55	92	中止 @1200
清洗 3 时间 (s)	620	中止 @1200	395	50	120	

表 8 中的数据表明，实验 XXVI 中相对高的过滤温度例如 30°C 导致了高度受限的滤液流动。这表明滤饼在 30°C 下仍然柔韧，但是在 15°C 或者低于 15°C 下较少柔韧。在实验 XXVII 之前更换过滤介质。这些结果还表明真空过滤导致了延长的介质寿命，因为在实验 XXVIII、XIX 与 XXX 之间过滤和清洗时间非常大的增加。实验 XXX 在与实验 XXVIII 和 XIX 的相同条件下进行，但由于过多的过滤时间而在第二次清洗期间终止。这表明尽管在实验 XXVIII 中获得了最短的过滤时间，但是对采用相同介质重复该实验的尝试导致过滤介质堵塞。实验 XXVI 和 XXX 制得了湿的滤饼，而在所有其他的情况下鸦片饼相对干燥。在这些实验的任何一个中，鸦片饼没有表现出破裂。

这些实验的母液和鸦片饼分析在下面示出，如表 9 - 表 13 中示出的那样。“产率”计算基于在合并的滤液和洗液中回收的生物碱除以在滤饼中回收的生物碱和残余物的总和。分析过程如下：

吗啡三氟乙酸 (TFA) 研究方法，其适用于溶解的溶液。

柱：Waters Symmetry, C18 5-微米, 3.9 x 150mm

流动相： A：于水中的 0.1% (v/v) 三氟乙酸 (TFA)

B：于 1: 1 的水：乙腈中的 0.1% (v/v) 三氟乙酸 (TFA)

流量：1ml/分钟

斜率：25 分钟内 0 - 25.5%B，线型；15 分钟内 25.5 - 100%B，线型；1

分钟内 100 - 0%B 重新平衡; 保持 0%B 9 分钟。

运行时间: 50 分钟

柱温: 37°C

注射体积: 10 μ l

检测: UV@280nm

样品&标准制剂: 于 0.1N 硫酸中为 2mg/mL

鸦片分析, 参见美国药典 (USP) 中的规定。

鸦片饼分析/快速鸦片分析。在真空下在 50 - 60°C 下将准确称量的约为五 (5) g 湿的滤饼干燥至少四十八 (48) 小时。用金属刮刀将滤饼磨成细粉末。将准确称量的约 0.1g 干燥粉末转移到容量瓶 (100 - 500ml 容积) 中。将百分之一 (1%) 冰醋酸/水 (v/v) 加到刚好在标记之下。采用超声波分散。将其静止至少一 (1) 小时 (优选过夜)。用百分之一 (1%) 冰醋酸稀释至标记。将烧瓶彻底振荡。取出等分试样用于高压液相色谱 (HPLC) 分析, 并且通过 0.45 微米针筒式过滤器过滤到高压液相色谱 (HPLC) 样品瓶中。通过吗啡 TFA 研究方法测试样品。

表 9 滤液和洗液中的 BHS 过滤吗啡回收率和滤饼中的残余物

实验	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
滤液 (g)	1.84	1.93	1.79	1.44	2.02
洗液 1 (g)	0.25	0.31	0.33	0.06	0.14
洗液 2 (g)	0.15	0.07	0.08	0.05	0.04
洗液 3 (g)	0.02	0.01	0.01	0.03	0.04
滤饼 (g)	0.02	0.01	0.02	0.04	0.08
总计 (g)	2.28	2.33	2.22	1.62	2.32
产率 (%)	99.25	99.37	99.26	97.32	96.54

表 10 滤液和洗液中的 BHS 过滤可待因回收率和滤饼中的残余物

实验	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
滤液 (g)	0.55	0.58	0.53	0.43	0.60
洗液 1 (g)	0.08	0.09	0.10	0.02	0.04
洗液 2 (g)	0.05	0.02	0.03	0.01	0.01
洗液 3 (g)	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01
滤饼 (g)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02
总计 (g)	0.68	0.70	0.66	0.48	0.68
产率 (%)	100.00	100.00	100.00	97.34	96.65

表 11 滤液和洗液中的 BHS 过滤蒂巴因回收率和滤饼中的残余物

实验	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
滤液(g)	0.34	0.36	0.38	0.31	0.43
洗液 1(g)	0.06	0.07	0.07	0.01	0.03
洗液 2(g)	0.04	0.03	0.03	0.01	0.01
洗液 3(g)	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
滤饼(g)	0.01	0.00	0.02	0.03	0.05
总计(g)	0.46	0.47	0.52	0.37	0.53
产率(%)	98.67	98.98	97.12	91.42	90.05

表 12 滤液和洗液中的 BHS 过滤罂粟碱回收率和滤饼中的残余物

实验	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
滤液(g)	0.36	0.38	0.34	0.27	0.38
洗液 1(g)	0.05	0.06	0.07	0.01	0.03
洗液 2(g)	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
洗液 3(g)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
滤饼(g)	0.04	0.03	0.05	0.04	0.07
总计(g)	0.48	0.50	0.49	0.34	0.49
产率(%)	92.44	93.40	88.89	87.08	85.80

表 13 滤液和洗液中的 BHS 过滤那可汀回收率和滤饼中的残余物

实验	16	17	18	19	20
滤液(g)	0.76	0.81	0.73	0.59	0.83
洗液 1(g)	0.11	0.14	0.14	0.03	0.06
洗液 2(g)	0.08	0.07	0.07	0.02	0.02
洗液 3(g)	0.05	0.03	0.04	0.01	0.01
滤饼(g)	0.02	0.02	0.06	0.07	0.11
总计(g)	1.03	1.06	1.04	0.71	1.04
产率(%)	97.74	98.07	94.50	90.64	89.24

该材料平衡数据给出了几个重要结果。首先，更高压力的过滤和清洗使全部生物碱，特别是蒂巴因、罂粟碱和那可汀具有更低的回收率。尽管压力过滤和清洗最初比真空过滤快得多，但介质变得堵塞，导致了随后的批料极大增加的过滤和清洗时间。其次，更高温度的过滤（35℃）具有最长的真空过滤和清洗时间。再次，较低温度的真空过滤（5℃）具有稍微更低的蒂巴因、那可汀和罂粟碱回收率。该数据表明最佳的过滤条件是在约 -0.8 巴和 15℃ 下的真空过滤。

萃取过程

用于商业化批料的最佳数量示于表 14 中作为与实验室批料的对比。

表 14 - 实验室与推荐的工厂批料规模的对比

组分	U/M	实验室	工厂
鸦片	kg	0.119	540
水	L	0.5	2269
乙酸	L	0.005	22.7
甲酸	L	0.01	45
助滤剂	kg	0.02	91
洗液	L	0.3	1361
滤液	L	0.8	3630
吗啡	kg	0.01407	63.9
可待因	kg	0.00435	19.7
蒂巴因	kg	0.0036	16.3
罂粟碱	kg	0.00308	14.0
那可汀	kg	0.00667	30.3

推荐的商业化过程包括:

1. 将约 1,135 升 - 约 3,404 升, 优选约 1,702 升 - 约 2,836 升, 最好为 2,269 升溶剂例如去离子 (DI) 水装入容器例如溶解器。溶剂的说明性, 但非限制性的例子可以包括水。广泛种类的装有搅拌器的容器将足以满足的需要, 优选容器是溶解器。

2. 开始将容器例如溶解器加热。优选地, 但不是必须地使容器沸腾直到加入全部鸦片。将约 270kg - 约 810kg, 优选约 405kg - 约 675kg, 最好为 540kg 的鸦片装入容器例如溶解器。

3. 继续将容器例如溶解器加热, 同时剧烈地搅拌以使不溶性物质破碎。在约 70°C - 约 105°C, 并且优选在约 95°C - 约 105°C 下加热, 并且最好在约 100°C - 约 105°C 下沸腾。

4. 沸腾约 0 分钟 - 约 60 分钟, 优选约 5 分钟 - 约 30 分钟, 并且最好伴随着温和的加热而沸腾 5 分钟 - 15 分钟。

5. 在约 25°C - 约 70°C, 优选在约 40°C - 约 60°C, 并且最好在约 50°C - 约 55°C 下将容器例如溶解器冷却。

6. 装入约 1 升 - 约 227 升, 优选约 1 升 - 约 114 升, 最好为 22.7 升的弱酸例如冰醋酸。

7. 用中等强酸例如甲酸, 如 88% 的甲酸将容器例如溶解器的 pH 调节为约 0pH - 约 4pH, 优选约 1pH - 约 4pH, 并且最好为 3.0。这将需要约 165 升 - 约 0 升, 优选约 56 升 - 约 0 升, 并且最好约 45 升的酸。弱酸包括, 但不限于, 乙酸、甲酸、碳酸、柠檬酸、丙酸、三氯乙酸、氢氟酸、丙酮酸和弱碱的共轭酸。

8. 在约 25°C - 约 70°C, 优选约 40°C - 约 60°C, 并且最好约 50°C - 约 55°C 下借助于搅拌装置搅拌约 1 小时 - 约 12 小时, 优选约 2 小时 - 约 4 小时, 最好 3 小时。

9. 最好定期检验 pH, 并且如果需要则加入另外的弱酸例如甲酸。

10. 装入约 46kg - 约 137kg, 优选约 68kg - 约 114kg, 最好为 91kg 的助滤剂, 并且搅拌 1 小时。示例性的助滤剂包括, 但不限于, 硅藻岩 (diatomite)、珍珠岩、dicalite (商标名)、植物颗粒 (vegetable grain)、硅藻土、硅酸钙、硅酸镁、无定形二氧化硅和纤维素。

11. 在约 0°C - 约 30°C, 优选约 0°C - 约 25°C, 并且最好约 5°C - 约 15°C 下冷却。

12. 使用被设置为约 0 巴 - 约 1 巴, 优选约 0.5 巴 - 约 1 巴, 并且最好为 -0.8 巴的压差的真空过滤器将批料过滤。可以采用在真空下运行的水平的袋式过滤机进行过滤。

13. 用约 136 升 - 约 2000 升, 优选约 1000 升 - 约 1500 升, 并且最好为总共 1361 升的酸化溶剂例如稀甲酸将滤饼清洗。稀甲酸应具有 3.0 的 pH, 并且含有约 0.3g 酸/升溶液。酸化溶剂包括以下溶剂, 这些溶剂包括, 但不限于水和选自以下的酸: 乙酸、甲酸、碳酸、柠檬酸、丙酸、三氯乙酸、丙酮酸和弱碱的共轭酸。

14. 采用制备型液相色谱例如高压液相色谱 (HPLC) 或者溶剂萃取和过滤以及其他技术将滤液中的生物碱分离和精制, 并且清洗。

在含水分散液中, 鸦片在室温下为半固体。在约 70°C 下, 鸦片开始溶解或分散于水中。在高于约 30°C 的温度下, 造成缓慢过滤速率的鸦片组分开始变性。在升高的温度下, 这些组分 (其造成滤饼有些凝胶化性质) 变性至增加的程度, 并且当煮沸时迅速变性。在煮沸的开始形成了强烈的粘性泡沫, 必须小心以确保工艺容器不会溢出泡沫。将去离子水喷射到批料中可以使得泡沫分散。而且, 在煮沸约十五 (15) 分钟之后, 泡沫消失。对于将鸦片悬浮液煮沸较长的持续时间而言没有表现出优点。

在酸加入之后在升高的温度下的消耗还降低了鸦片的滤饼阻力, 如图 4 中所示。然而, 在高于 50°C 下滤饼阻力极少提高。因此, 在 50°C - 55°C 的消耗温度下出现了令人满意的过滤。在酸性条件和高温的组合导致蒂巴因

损失的情况下，不推荐在高于 55℃下消耗。如果加入过多的酸，则可以通过加入碱（碳酸钠或氢氧化钠）来提高 pH。将消耗时间延长至超过三（3）小时没有表现出有任何好处。在室温下在 pH 3.0 下至多九十六（96）小时，没有表现出任何显著的啡、可待因或蒂巴因的损耗。

特定的酸或者酸的混合物是重要的。鸦片的凝胶状组分在盐酸中（二十四(24)小时）稍微迅速地变性（没有煮沸，并且在室温下）、在甲酸中在中等速率下变性（二十四(24)小时），在乙酸中缓慢变性（九十六(96)小时）。然而，乙酸表现出有助于使所需的生物碱从鸦片原料中滤出。所确定的最好的酸混合物是首先将乙酸加入到批料中以组成以体积计为百分之一（1%）的溶液，然后加入甲酸以获得 3 的 pH。

在将批料冷却之前将助滤剂加入。在当冷却时一些焦油从溶液中沉淀出的情况下，这引入了用于收集焦油的成核点。在过滤期间可以观察到两个方面。如果温度高（20℃或以上），则鸦片饼变得有些软，并且造成滤饼阻力提高。如果温度太低（5℃或以下），则滤液可能变得有些起泡。因此，优选 5℃ - 15℃ 的过滤温度。

因此，已经在实验室规模上开发出一种方法，该方法伴随着大于九十六（96%）的效率从鸦片中提取出生物碱，并且与现有方法相比具有更低的滤饼阻力。与现有工厂的方法（其中使用盐酸和乙酸）相比，新的方法使用更弱的酸（甲酸和乙酸）。新方法采用了鸦片浆液的热预处理（煮沸 15 分钟），这使得鸦片中限制过滤的一些组分变性。将鸦片溶液加热还提高了鸦片的溶解性。甲酸和乙酸的组合还表现出提高了生物碱的萃取效率。用于酸萃取步骤的最低温度为 50℃，因为这制得了具有低阻力的滤饼。将滤饼急冷至 15℃还降低了滤饼在过滤期间压缩的趋势，由此降低了滤饼阻力。真空过滤优于压力过滤，因为压力过滤造成滤饼压缩和/或过滤介质堵塞。

尽管已经在前述说明书中借助于相当多的细节描述了本发明的优选实施方案和使用其的方法，但将理解的是可以对本发明作出不超出附属的权利要求书范围的改进，并且当那些改进形式落入本发明的权利要求书范围内时，由本领域技术人员结合的适合于本发明的本发明的改进形式将被认为侵犯了本发明。

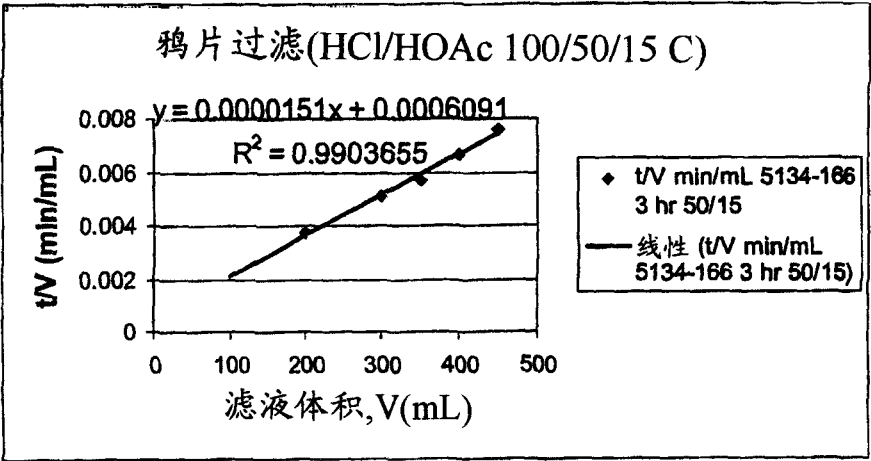


图 1

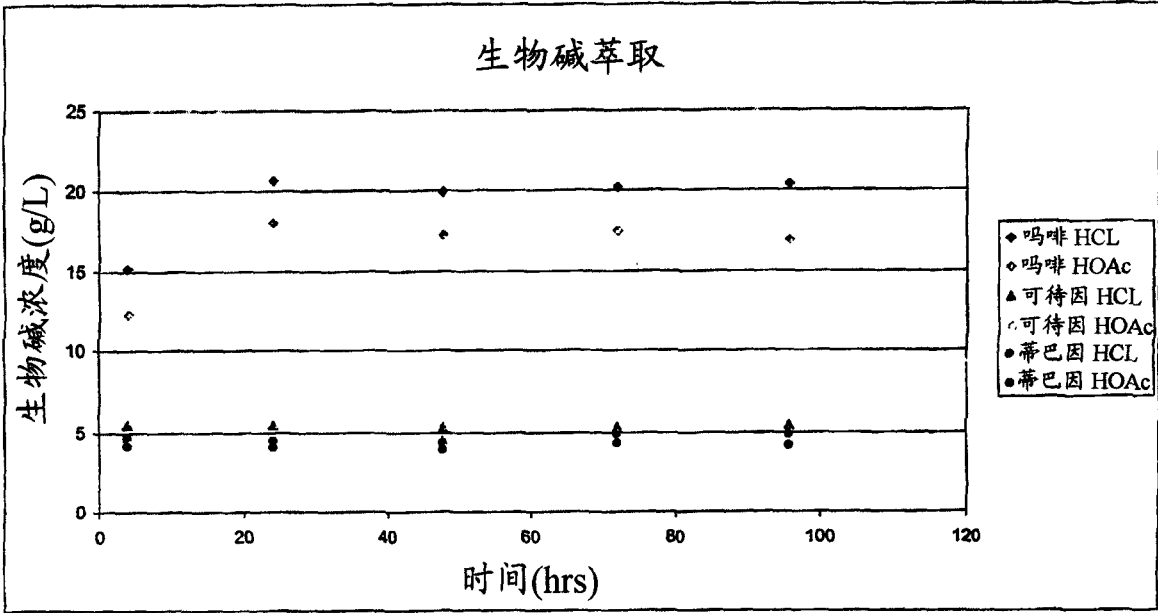


图 2

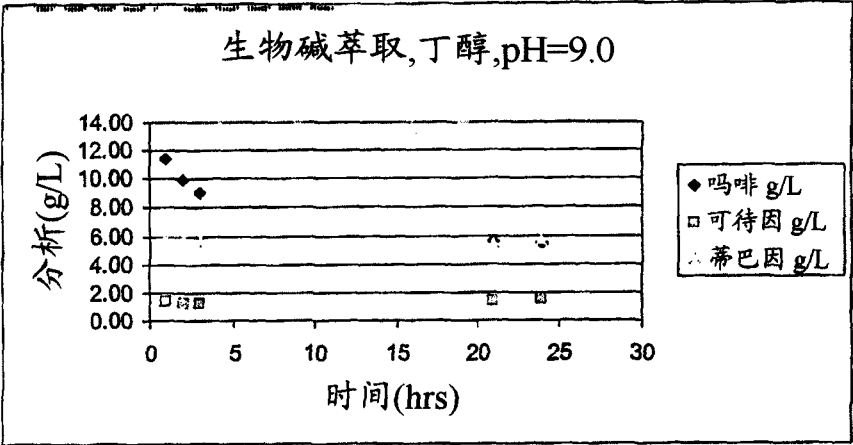


图 3

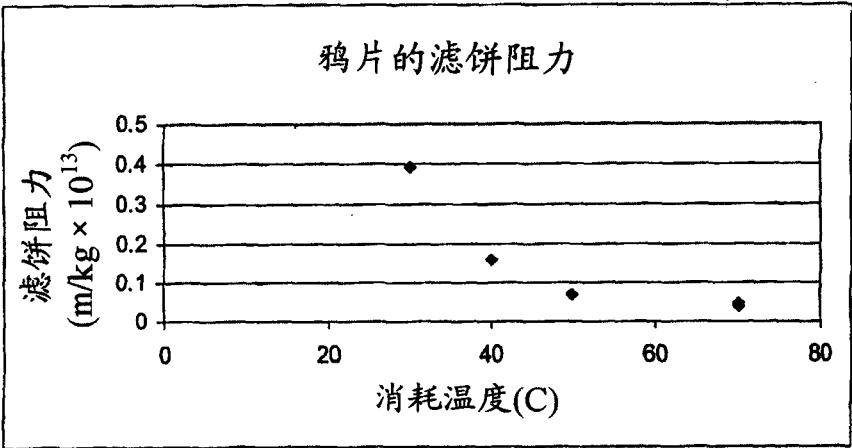


图 4