



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

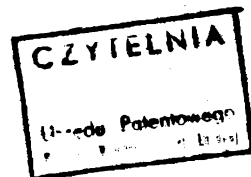
Zgłoszono: 02.03.78 (P. 205023)

Pierwszeństwo: 03.03.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 09.04.79

Opis patentowy opublikowano: 03.07.1982

Int. Cl.² C07D 489/02
B01D 11/02



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: E.I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington,
Delaware (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wyodrębniania tebainy z *Papaver bracteatum*

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania tebainy z *Papaver bracteatum*.

Tebaina jest ważnym produktem wyjściowym w syntezie różnych farmaceutyków, włącznie z kodeiną, oksykodonem i hydrokodonem. Tebaina występuje w przyrodzie w różnych odmianach maku we względnie niskich ilościach. W związku z tym uzyskiwanie tebainy z takich materiałów jest trudne, czasochłonne, energochłonne i kosztowne.

Tebainę uzyskano jako produkt uboczny podczas ekstrakcji morfiny z maku (*Papaver somniferum*). Wówczas stwierdzono, że tebaina występuje w większych stężeniach w maku (*Papaver bracteatum*) niż w innych roślinach makowatych takich jak *somniferum* variety. Wobec tego skupiono uwagę na odmianach *bracteatum* jako na źródle tebainy. Jednakże nawet w maku *Papaver bracteatum* tebaina występuje w ilości tylko 3–6% w dojrzałych nasionach makówek, a nawet w mniejszych ilościach w innych częściach roślin. Ważność rozwoju efektywnego procesu ekstrakcji tebainy o wysokiej wydajności i czystości jest oczywiste.

Jeden z najwcześniejszych procesów stanowiący postępowanie w ekstrakcji tebainy z maku *Papaver bracteatum* jest opisany w patencie NRD nr 112648 udzielonym 20.4.1975 na rzecz H. Böhma i innych. Proces Böhma obejmował zbiór, suszenie korzeni i/lub główek maku, rozdrabnianie części roślin do proszku, zwilżanie proszku roztworem Na_2CO_3 , ekstrakcję chlorkiem metylemu pod chłodnicą zwrotną, odparowanie ekstraktu do suchości pod próżnią, mieszanie pozostałości z 1% kwa-

2 sem siarkowym, odsączenie razy wodnej, skorygowanie pH do około 9–10 za pomocą amoniaku i odsączenie osadu. Kwas siarkowy – amoniak – sączenie powtarza się w tej kolejności, a następnie suszy osad. Przeszczę 5 ekstrahuje się eterem w celu odzyskania tebainy nie wytrąconej amoniakiem. Otrzymany produkt stanowi surową tebainę, którą przed użyciem do preparatów farmakologicznych należy następnie oczyścić.

Dodatkowy postępowanie w tej dziedzinie zostało opublikowane przez Fairbairna i Caldwell w raportach St. Zjedn. Ameryki. Fairbairn opisuje analityczną metodę oznaczania tebainy z *Papaver bracteatum* (raport St. Zjedn. Ameryki ST/SOA/SER, J/3 paźdz., 1973), wychodząc z *Papaver bracteatum* suszonego powietrzem 15 i sproszkowanego.

Następnie ekstrahowano czterokrotnie progresywnie malejącymi ilościami $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (98:2), zbierając oddzielony supernatant, zateżono supernatant przez odparowanie, rozcieńczono koncentrat kwasem octowym, 20 oziębiono, odsączono, i przemywano sączek dodatkowymi proporcjami kwasu octowego. Przeszczę połączono, zalkalizowano NH_4OH , ekstrahowano trzykrotnie CHCl_3 i połączone ekstrakty CHCl_3 odparowano do suchości. W ten sposób otrzymana tebaina jest wówczas gotowa 25 do analizy chromatograficznej.

Caldwell opisuje inny sposób przeprowadzenia próby oznaczania tebainy w *Papaver bracteatum*, który podobny jest do metody Fairbairna w tym, że obaj stosują jako ekstrakt $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (98:2). Caldwell jedynie 30 zmieszał materiał roślinny z ekstraktantem $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$

w ciągu 20 minut ewentualnie z zastosowaniem ultradźwięków, oddzielał przez odwirowanie, a następnie analizował próbki warstwy cieczy w celu określenia wartości tebainy metodą chromatografii cieczowej.

Metoda ekstrakcji rozpuszczalnikiem wg Böhma wymagała 5 godzin czasu podczas gdy sposób według wynalazku tylko 5–25 minut.

Metoda Fairbairna dawała wydajność 82% a sposobem według wynalazku 99%, na co wpłynęło zastosowanie 5–15% wody.

Sposób według wynalazku stanowi wielki postęp w stosunku do procesów znanych, w szczególności odnośnie wydajności i czystości produktu. Dodatkowo, sposób według wynalazku eliminuje wiele niedogodności uprzednio znanych procesów ze względu na stosowane materiały, bezpieczeństwo i zdrowie personelu, ułatwienie produkcji i zagrożenie środowiska.

W procesie według wynalazku stosuje się równocześnie rozdrabnianie i ekstrakcję surowca roślinnego włącznie z torebkami i ewentualnie górnymi szypułkami *Papaver bracteatum*. Etap ekstrakcji przebiega w przeciwnym kierunku, dzięki czemu zmniejsza się problem operowania rozpuszczalnikiem i odzyskiwaniem go, co zezwala na stosowanie mniejszych naczyń. Wydajność ekstrakcji osiąga 99% i całkowita wydajność czystego produktu wynosi 80%. Całkowity przebieg procesu przedstawiony jest na schemacie.

W procesie według wynalazku stosuje się przeciwną ekstrakcję bateryjną tebainy z surowca roślinnego i równoczesne rozdrabnianie i ługowanie. *Papaver bracteatum* jest rozdrabniany w ciekłym środowisku do cząstek o wielkości średnicy mniejszej niż 1,25 mm stosując mieszalnik o wysokiej intensywności mieszania, który tnie i rozdrabnia tkanki roślin w temperaturze poniżej 50°C. W tym samym czasie, wysoki stopień turbulencji powoduje szybkie przeniesienie masy tebainy z wnętrza materii roślinnej na powierzchnię i poprzez film cieczy do cieczy ekstrahującej. Niebezpieczeństwo zdrowia i eksplozji występuje w metodach rozdrabniania na sucho a w procesach rozdrabniania na mokro można uniknąć inwestycji urządzenia do zbierania pyłu.

Rozpuszczalnikiem ekstrakcji jest metanol. Dodaje się niewielką ilość słabej zasady o pK_b 1,4–5 w celu uwolnienia tej części tebainy, która jest widocznie luźno związana z substratem kwasowym w tkance roślinnej. Amoniak i wodorotlenek wapnia są korzystne. Wydajność ekstrakcji jest znacznie lepsza przez wprowadzenie 5–15% wody do mieszaniny rozpuszczalnika.

Tebainę izoluje się w postaci półczystej przez przeniesienie do środowiska wodnego w postaci siarczanu, odsączenie nierozpuszczalnych w kwasie zanieczyszczeń i wytrącenie zasadą.

Końcowe oczyszczanie jest zazwyczaj przeprowadzane przez ponowne rozpuszczenie w rozcieńczonym kwasie siarkowym, potraktowanie węglem aktywnym i wytrącenie zasadą. Czystą tebainę izoluje się przez odsączenie. Jeśli trzeba ultraczystą tebainę uzyskuje się przez ponowne rozpuszczenie w rozcieńczonym kwasie i powtórzenie obróbki z węglem aktywnym.

Sposób postępowania przedstawiony jest na schemacie. Zgodnie ze schematem proces przebiega następująco (wszystkie części są wagowe o ile nie podano inaczej).

Etap 1. Części roślin są najpierw suszone na polu lub w piecu do suszenia do zawartości wody mniej niż

20%. Torebki z nasionami usuwa się i ewentualnie górną część lodyg załadunku się do mieszalnika zapewniającego wysoką intensywność mieszania, takiego jak przemysłowo-laboratoryjna mieszarka do ciał sypkich z automatycznym dozowaniem składników, wyposażona w pojemnik płaszczowy do usuwania ciepła mechanicznego przez chłodzenie wodą lub podobnego kształtu skonstruowane naczynia takie jak mieszalnik Daymax. Temperaturę mieszania utrzymuje się poniżej 50°C. Dodaje się 3–6 części wagowych rozpuszczalnika zawierającego na ogół metanol i 0,1–2% zasady korzystnie amoniaku lub wodorotlenku wapnia. Korzystnie jest jeśli rozpuszczalnik zawiera również 5–15% wody.

W celu podniesienia wydajności procesu i ekonomiczności, rozpuszczalnik stosuje się do drugiej ekstrakcji z uprzedniej partii li torebek, zawierający około 0,3–0,5% tebainy.

Tę mieszaninę miesza się w ciągu 5–15 minut zwłaszcza około 15 minut, w celu utworzenia szlamu, w którym to czasie surowiec roślinny zmniejsza wielkość cząstek, tak, że przechodzi przez sito o 10 mesh (seria St. Zjed. Ameryki = 10 sit; 2 mm otwory), przy czym większość cząstek posiada wymiar mniejszy niż 0,5 mm. Po początkowym zmniejszeniu wielkości w mieszalniku zapewniającym wysoką intensywność mieszania, otrzymany szlam jest przepompowywany przez pracujący na mokro pulweryzator lub dezintegrator wyposażony w sita o średnicy perforacji 0,5–1,25 mm. Zapewnia to nieprzechodzenie cząstek powyżej takiej średnicy. Jest to szczególnie ważne ponieważ po ekstrakcji, mniejsze cząsteczki zatrzymują na ogół mniej tebainy w pozostałości, niż cząsteczki większe.

Następnie szlam przeprowadza się do wirówki bębnowej lub filtra w celu oddzielenia częściowo wydmuchiwane go materiału roślinnego z rozpuszczalnika.

Etap 2. Odfiltrowany placek z etapu 1 ładuje się ponownie do mieszalnika, który jest połączony z cieczą do przemywania z uprzedniej partii. Woda do przemywania zasada i alkohol są dodawane w celu uzyskania stężenia określonego powyżej. Mieszanina jest mieszana jak uprzednio w ciągu 5–25 minut. Na ogół dodatkowa tebaina jest wyekstrahowana nawet jeżeli jest względnie małe zmniejszenie wymiarów. Ewentualnie szlam może być przepuszczony przez pulweryzator jak uprzednio i odsączony. Przesącz odprowadza się w celu zastosowania go jako początkowe medium ekstrakcji do następnej partii torebek.

Etap 3. Otrzymaną miazgę lub krajanę poddaje się ostatecznemu przemywaniu w mieszalniku w ciągu 2–10 minut 3–6 częściami metanolu na część szarzy torebek o początkowej suchości.

Szlam jest ponownie filtrowany i krajaną jest przemywana metanolem. Połączone przesącze i wody do przemywania służą jako część medium ekstrahującego dla drugiej ekstrakcji następnej partii torebek poddawanych procesowi. Odessany surowiec roślinny zawiera obecnie mniej niż 0,2 części tebainy na 100 części suchej krajanki. Uzyskuje się powyżej 95% tebainy w przeliczeniu na 4% tebainy zawartej w początkowej szarzy. Wilgotny placek może być suszony w celu odzyskiwania metanolu; może być on spalony, dając korzyść z wysokiej wartości opałowej; lub wilgotny albo wysuszony placek może być kompostowany.

Etap 4. Ekstrakt z etapu 1 jest zakwaszany do pH 4–7 korzystnie 4–5 rozcieńczonym kwasem zwłaszcza

5

siarkowym i odsączony w celu usunięcia wytrąconych soli amonowych lub wapniowych oraz jakiegokolwiek dokładnie rozdrobnionego materiału roślinnego.

Etap 5. Metanol usuwa się przez destylację pod próżnią korzystnie na kolumnie do frakcjonowania. Całe lub część ciepła i potrzebnej do zastąpienia metanolu wody może być wprowadzona przez bezpośrednie doprowadzenie pary. Wodę dodaje się w celu zapewnienia rozcieńczenia około 50 części wody na część wyliczonej tebainy, pH koryguje się w granicach 2,0–4,0 przez dodanie, jeśli trzeba, rozpuszczalnego w wodzie kwasu pK_a 5,0 lub mniej.

Etap 6. Pomocniczy materiał filtracyjny w postaci ziemi okrzemkowej dodaje się w ilości 1–5 części na 100 części roztworu i roztwór przesącza się w celu usunięcia nierozpuszczalnych w kwasie pigmentów.

Etap 7. Półczystą tebainę wytrąca się przez skorygowanie pH na 9–10 za pomocą wodnego roztworu zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego lub wodorotlenek amonu. 10% roztwór wodorotlenku sodu jest korzystny.

Etap 8. Tebainę zbiera się na filtrze i przemywa małą ilością wody.

Etap 9. Wilgotną tebainę rozpuszcza się w wodnym roztworze kwasu o pK_a 5,0 lub mniej takim jak kwas siarkowy o pH 3–5. Korzystnie jest pH 4. Wodę dodaje się w ilości około 50 części wody na część tebainy.

Etap 10. Dodaje się 1/2 części węgla aktywnego takiego jak Darco G-60 na część tebainy w celu zaadsorbowania pozostałych zanieczyszczeń. Mieszaninę miesza się w ciągu 10–30 minut. Korzystnie 15 minut. Dodaje się 1/2 części ziemi okrzemkowej na część tebainy i rozprasza, następnie roztwór przesącza.

Etap 11–13. pH przesącza koryguje się na 9–10 jak w etapie 7. Wytrąconą tebainę zbiera się, przemywa wodą i suszy. Powyższe oczyszczanie można powtarzać, jeśli trzeba, w celu otrzymania tebainy o bardzo wysokiej czystości, większej niż 99%.

Przykład I. Ekstrakcja surowej tebainy z maku *Papaver bracteatum*.

Następujące surowce załaduje się do reaktora Waring Blender wyposażonego w płaszcz, mieszalnik ze stali nierdzewnej.

100 części *P. bracteatum* torebek zawierających 3,5% tebainy

365 części metanolu

46 części wody

3,6 części stężonego wodorotlenku amonu

Mieszaninę miesza się z dużą prędkością w ciągu 15 minut z wodą chłodzącą przepływającą przez płaszcz w celu zaabsorbowania ciepła mechanicznego. Szlam odwirowuje się i przesącz zachowuje. Odwirowany placek rozdrabnia się w mieszalniku w ciągu 15 minut z identyczną jak w drugiej szarzy mieszaniną rozpuszczalnika, ponownie odwirowuje, a następnie rozdrabnia po raz trzeci w 450 częściach metanolu. Po końcowym odwirowaniu, łączy się wszystkie foltraty. Wilgotny odfiltrowany placek suszy się pod próżnią w temperaturze 60°C. Suchy placek waży 74 części i analiza wykazuje zawartość 0,04% tebainy. Obliczenie wykazuje, że 99% naturalnej tebainy zostało wyekstrahowane.

Połączone przesącze ważące 1061 części zostały zakwaszone do pH 4,5 za pomocą 16,3 części 25% kwasu siarkowego i odparowane pod próżnią w celu odzyskania metanolu podczas gdy równocześnie dodaje się

6

300 części wody. Wodną pozostałość zakwasza się do pH 2, przesącza przez ziemię okrzemkową w celu otrzymania klarownego, bursztynowego roztworu. Nierozpuszczalna w kwasie pozostałość i alkaloidy w ilości 1,69 części usuwa się podczas sączenia.

pH roztworu doprowadza się do wartości 9,5 przez stopniowe dodawanie podczas mieszania 17,2 części 10% NaOH dzięki czemu wytrąca się surowa tebaina. Ciało stałe zbiera się na sączku i suszy do wagi 3,143 części, co odpowiada 92,3% tebainy. Obliczona wydajność całkowita wynosi 83% w stosunku do zawartości naturalnych torebek.

Przykład II. Następujące surowce zostały załadowane do reaktora Waring Blender i mieszane z dużą prędkością w ciągu 15 minut w temperaturze 32–34°C.

100 części *P. bracteatum* torebki 3,5% tebainy

356 części metanolu

48 części wody

2 części wodorotlenku wapnia

Szlam odwirowuje się, reekstrahuje 2-krotnie identycznymi mieszaninami świeżych rozpuszczalników i wodorotlenku wapnia. Połączone przesącze zakwasza się do pH 4,5 za pomocą 4,6 części 25% H_2SO_4 , odwirowuje pod próżnią dodając 300 części wody, przesącza przez ziemię okrzemkową w celu usunięcia 0,6 części stałych zanieczyszczeń i koryguje pH do 9,5 przez dodanie 6,4 części 10% NaOH. Otrzymana surowa tebaina, po zebraniu na filtrze i wysuszeniu, waży 3,09 części i po przeanalizowaniu wykazuje 98% tebainy. Obliczona wydajność całkowita wynosi 86,5%.

Sucha miazga waży 81 części i po przeanalizowaniu wykazuje 0,13% tebainy. Obliczono, że 97% tebainy zostało wyekstrahowane z torebek.

Przykład III. Szarża ekstrakcji w przeciwnym kierunku.

Do mieszaniny Daymex o wysokiej intensywności mieszanina załadowano 4,55 części torebek maku *Bracteatum poppy* (zawierających 3,5% tebainy) 16,84 części przesącza (analiza – 0,17% tebainy) z drugiej ekstrakcji uprzedniej szarzy torebek i 1,36 części metanolu. Mieszaninę mieszało się w ciągu 15 minut w temperaturze 13–15°C, następnie rozładowano przez dezintegrator Rietz'a do dalszego zmniejszenia wymiarów i odwirowano.

Częściowo wyekstrahowana mączka makowa jest następnie ponownie reekstrahowana w ciągu 15 minut 17,18 częściami cieczy do przemywania pochodzącej z trzeciej ekstrakcji uprzedniej szarzy torebek zawierających ślady ilości tebainy, oraz 1,18 części dodatkowej wody i 0,64 części stężonego wodnego roztworu amoniaku, następnie odwirowana. W końcowej ekstrakcji, miazgę miesza się z 15,9 częściami czystego metanolu, odwirowuje i płucze w wirówce obrotowej 2,27 częściami świeżego metanolu. 6,23 części wilgotnej miazgi, suszy się do 2,95 części i odzyskuje po przeanalizowaniu 0,15% tebainy. Obliczenia wykazują, że 97% naturalnej tebainy z torebek zostało usunięte.

Przykład IV. 10 części surowej tebainy otrzymanej jak w przykładzie I, której analiza wykazała 92% czystości dodano do 916 części wody w zlewce. Następnie dodano 6,5 części 25% kwasu siarkowego. Po krótkim mieszaniu uzyskano klarowny, bursztynowy roztwór siarczanu tebainy. Dodano pomocniczy materiał filtracyjny i odbarwiający węgiel aktywny Darco G-60. Mieszaninę mieszało się w ciągu 15 minut i odsączono. Przesącz zalkalizowano do pH 9,5 przez powolne dodawanie

10% NaOH. Otrzymany osad zebrano na filtrze, przemyto małą ilością wody i wysuszono. Otrzymano 8,79 części prawie białego produktu, wykazującego temperaturę topnienia 194°C co dowodzi czystości powyżej 98%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wyodrębniania tebainy z *Papaver bracteatum* przez ekstrakcję materiału roślinnego *Papaver bracteatum* w odpowiedniej postaci rozpuszczalnikiem zawierającym głównie metanol, i niewielką ilość słabej zasady, **znamienny tym**, że stosuje się rozpuszczalnik zawierający 5–15% wagowych wody i temperaturę poniżej 90°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że *Papaver bracteatum* równocześnie rozdrabnia się i ekstrahuje w mieszalniku o wysokiej intensywności mieszania.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się ekstrakcję periodyczną, wieloetapową i w przeciwnie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się ekstrakcję periodyczną, trzy-stopniową i w przeciwnie.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surowiec roślinny *Papaver bracteatum* stosuje się rozdrobniony w postaci cząstek o średnicy mniejszej niż 1,25 mm, tworzy się roztwór soli tebainy przez zakwaszenie tebainy do pH około 4–7 za pomocą rozcieńczonego kwasu o pK_a 5 lub mniej, odsącza się z roztworu zanieczyszczenia nierozpuszczalne w kwasie, traktując przesącz węglem aktywnym, usuwa węgiel, koryguje pH roztworu do około 9–10 i oddziela tebainę przez wytrącenie.

