



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252 798

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 02 86
(21) PV 1155 - 86 K

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 498/02

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 30.4.1989

(75)

Autor vynálezu

HODKOVÁ JARMILA RNDr.,
VESELÝ ZDENĚK ing., CSc.,
TROJÁNEK JAN dr., ing., DrSc., PRAHA

(54)

Způsob izolace opiových alkaloidů z opia

Způsob izolace alkaloidů z opia, jenž vychází ze známé extrakce opia vodou za zvýšené teploty, zahuštění extraktu za sníženého tlaku, alkalisace koncentráту a-norganických bází, oddělení vyloučeného extraktu souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu, extrakce tohoto podílu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, oddělení nerozpustné fáze a izolace jednotlivých alkaloidů z extraktu na základě jejich odlišné bazicity převáděním v soli a volné báze a extrakce volných bází organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Podstata spočívá v tom, že se extrakce opia vodou provádí v přítomnosti netečné pomocné filtrační hmoty a ke zpracování souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu a k izolaci jednotlivých alkaloidů ve formě volných bází pomocí extrakce se používá jako organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla toluenu.

Vynález se týká způsobu izolace alkaloidů z opia, především morfinu, narkotinu, kodeinu, thebainu a dalších tzv. vedlejších alkaloidů, které jsou důležitými léčivy a jejichž význam neustále stoupá.

Opium je zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého (*Papaver somniferum* L.) a slouží k izolaci morfinu již od 30. let minulého století. Starší postupy (W. Gregory: *Liebigs' Ann.* 7, 261 (1833); T. Anderson: *Liebigs' Ann.* 86, 180 (1853)) byly složité a pracné. V těchto postupech bylo používáno vápenatých sloučenin, jejichž zbytky pak znečišťovaly především izolovaný morfin. Podobný postup byl použit i v novější době (J. Schwyzer: *Die Fabrikation der Alkaloide*, Verlag von J. Springer, Berlín 1927; maďarský pat. spis č. 144 681). Pokusy o odstranění nevýhod, způsobovaných zanášením vápenatých solí do izolovaného morfinu, popisuje sovětský pat. spis č. 127, kde se izoluje surový morfin extrakcí opia vodou a alkalizací extraktu amoniakem za přídavku ethanolu. Morfin se v tomto případě vyloučí s narkotinem a čistí se extrakcí benzenem za varu. Další způsob výroby morfinu z opia (A. Barbier: *Ann. pharm. franc.* 5, 121 (1947)) spočívá v izolaci souhrnu alkaloidů z vodného extraktu opia alkalizací uhličitánem sodným a extrakcí souhrnu za varu benzenem, ve kterém je morfin téměř nerozpustný. Surový morfin se pak čistí převedením v hydrogenvinan. Ze zbytku po odstranění morfinu se izolují další alkaloidy na základě rozdílné bazicity, tvorby a rozpustnosti vhodných solí.

Protože v novější době byla věnována pozornost při průmyslové výrobě opiových alkaloidů, především morfinu, jako výchozí surovině makovinné a potřebné technologické postupy byly vyvinuty a vypracovány do vysoké technologické a ekonomické úrovně, zůstávalo opium jakožto surovina stranou vědeckého, technického i komerčního zájmu, takže ani v odborné literatuře (kromě již citovaných pramenů) nejsou po r. 1947 k dispozici novější zprávy, které by se

zabývaly optimalizací komplexního zpracování opia na jednotlivé alkaloidy.

Zvýšený zájem o tyto tzv. vedlejší opiové alkaloidy zvýšil i význam opia jako výhodné výchozí suroviny, protože obsah těchto alkaloidů je v něm vyšší než v makovině a také jejich izolace je jednodušší. Na rozdíl od makoviny je opium jako výchozí surovina pro průmyslové získávání tzv. vedlejších alkaloidů mnohem výhodnější a ekonomičtější, protože neklade takové nároky na skladovací prostory a zařízení a rovněž není zapotřebí přemísťovat značná kvanta materiálu a manipulovat s velikými objemy kapalin při úvodní extrakci.

Úkolem vynálezu bylo tedy vyřešení takového technologického postupu, který by umožňoval komplexní zpracování opia různého původu a tedy i odlišného složení a kvality, na jednotlivé alkaloidy, a to co nejjednodušeji, s využitím známých zkušeností, samozřejmě bez jejich nevýhod; na prvním místě byla snaha nahradit provozně nepřijatelný benzen jako extrakční činidlo a na druhém místě zjistit, pokud možno bez manipulačních komplikací a nepřiměřeného zvyšování nákladů, hladkou a rychlou filtrací extraktu v prvním stupni, která bývala zdrojem nepředvídaných potíží a mnohdy nepříjemně dlouhého trvání této operace.

Uvedené nevýhody se podařilo odstranit vypracováním způsobu izolace alkaloidů z opia podle vynálezu. Tento způsob vychází ze známé extrakce opia vodou za zvýšené teploty, následované zahuštěním extraktu za sníženého tlaku, s výhodou na hmotnost výchozího opia, alkalizací koncentráту anorganickou bází, například uhličitane alkalického kovu nebo amoniakem v přítomnosti ethanolu, oddělením vyloučeného souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu v podobě pevného podílu, extrakcí tohoto podílu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, oddělením nerozpustné fáze a izolací jednotlivých alkaloidů z extraktu na základě jejich odlišné bazicity postupným převáděním v soli a volné báze a extrakcí volných bází organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou. Jeho podstata spočívá v tom, že se extrakce opia vodou provádí v přítomnosti netečné pomocné filtrační hmoty, například celulosy, křemelinu nebo aktivního uhlí, načež se ke zpracování souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu získaného ze zalkalizovaného zahuštěného vodného extraktu a k izolaci jednotlivých alkaloidů ve formě volných bází pomocí extrakce používá jako organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla toluenu.

Účelně se extrakce opia vodou provádí v přítomnosti 10 až 30 % hmot. netečné pomocné filtrační hmoty, vztaženo na hmotnost opia, což je množství, které je pro dosažení požadovaného účinku dostačující.

Při provedení způsobu podle vynálezu se již v úvodní fázi, tj. při extrakci opia vodou, významně osvědčil, jak již bylo zmíněno přídavek netečné pomocné filtrační hmoty, například celulosy, křemeliny, aktivního uhlí apod., čímž se značně usnadnilo oddělování vodného extraktu od zbytků organické hmoty, zejména polymerního latexu, který jinak vytváří špatně sedimentující a mnohdy až koloidní kaly, jež ucpávají filtrační zařízení a způsobují nepředvídatelné prodloužení doby filtrace. Tímto opatřením se podařilo zjednodušit a urychlit filtraci a odstranit, resp. předejít jejímu neúnosně dlouhému trvání. Kromě jmenovaných látek jsou samozřejmě použitelné i další známé pomocné filtrační hmoty, pokud svými vlastnostmi vyhovují fyzikálně-chemickým, technologickým i ekonomickým požadavkům.

Zásadní význam pro vyšší účinek způsobu podle vynálezu ve srovnání s dosavadním stavem techniky má použití toluenu jako jediného rozpouštědla či extrakčního činidla při komplexním zpracování opia na všechny v něm obsažené alkaloidy. Jak je známo, je benzen značně toxický a proto se z provozní praxe pokud možno vyřazuje a nahrazuje jinými rozpouštědly. Toluén je v tomto případě rozpouštědlo volby; je méně jedovatý, méně těkavý a jak bylo experimentálně ověřeno, má proti benzenu vyšší extrakční mohutnost a selektivitu, tj. extrahuje více žádaných látek a méně balastů, extrahované látky jsou tedy čistší a snáze zpracovatelné. Toluén je dále snadno dostupný v dostatečném množství i potřebné kvalitě, dá se dobře regenerovat, takže stačí doplňovat jen nevyhnutelné provozní a manipulační ztráty. Vyšší homology toluenu, tj. xyleny, ať již čisté nebo jejich technické směsi, nejsou již vhodné pro svou vysokou teplotu varu, při které by se citlivé alkaloidy rozkládaly. Další rozpouštědla s teplotou varu blízkou teplotě varu, například chlorované uhlovodíky, by byla sice použitelná, ale nejsou výhodnější, naopak je známo, že na extrahované alkaloidy působí destruktivně, zejména při delším kontaktu při vyšší teplotě (R. Besselièvre se sp.: Bull. Soc. Chim. France 1972, 1477; N.G. Bisset, J.D. Phillipson: Lloydia 39, 263 (1976)).

Pro názornost jsou uvedeny dva postupy, vhodné pro zpracování opia různé provenience a různé kvality, na jednotlivé alkaloidy.

Určitý postup se volí podle orientační analýzy, například podle obsahu balastů a narkotinu. Úvodní stupně, tj. extrakce a izolace morfinu, jsou téměř shodné, dále se postupuje podle analýzy. V podstatě se používá principů známých z technologie opiových alkaloidů, vyvinutých a vypracovaných pro použití makoviny jako výchozí suroviny, jež byly účelně přizpůsobeny odlišným podmínkám při zpracování opia jako základní suroviny a jež mohou být samozřejmě přizpůsobeny i nově zjištěným podmínkám, daným povahou suroviny nebo tím, zda je cílem získání všech alkaloidů jedním postupem, nebo jen některých.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuují.

P ř í k l a d 1

3 kg nakrájeného opia (Laos) se přelije 13 litry vody s teplotou 50 °C, přidá se 600 g celulosy, směs se míchá 6 h a pak se ponechá v klidu přes noc. Po odsátí nebo odstředění se pevná hmota extrahuje znovu 13 litry vody s teplotou 50 °C a celý postup se ještě jednou opakuje se stejným množstvím vody o teplotě místnosti. Spojené vodné extrakty se zahustí ve vakuu na vodní lázni (s teplotou nejvýše 50 °C) na hmotnost 3 kg. Koncentrát se zahřeje na teplotu 80 až 90 °C a za míchání se postupně přidává nasycený roztok uhličitanu draselného do hodnoty pH 10,5. Potom se směs nechá za míchání vychladnout na teplotu místnosti, vyloučený souhrn alkaloidů se odsaje, důkladně promyje vodou, až odtékající eluát nereaguje na fenolftalein a vysuší volně na vzduchu.

Suchý souhrn alkaloidů se míchá při teplotě místnosti s 3000 ml toluenu 30 minut, směs se odsaje a celý postup se ještě dvakrát opakuje. Jako nerozpustný podíl se získá morfin (výtěžek 278,0 g, t.t. 250 až 252 °C za rozkladu), který podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje jen malé množství kodeinu. Spojené toluenové filtráty se zpracují na jednotlivé vedlejší opiové alkaloidy podle příkladu 3, postup A.

P ř í k l a d 2

3 kg nakrájeného opia (Vietnam) se přelije 15 litry vody o teplotě 50 °C, míchá se 5 h, přidá se 0,5 kg křemeliny, míchá se 1 h a pak nechá v klidu přes noc. Po odsátí přes vrstvu křemeliny (150 g) se pevná hmota míchá znovu s 15 litry vody o teplotě 50 °C po dobu 6 h. Po odsátí se celý postup opakuje s dalšími 15 litry vody o tep-

lotě místnosti. Spojené vodné extrakty se zahustí za sníženého tlaku při teplotě lázně nejvýše 50 °C, na hmotnost 3 kg. K zahustěnému extraktu se přidají 3 kg ethanolu (3800 ml) a roztok se za míchání zalkalizuje postupným přidáváním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku na hodnotu pH 10 až 11 (asi 50 ml). Z roztoku vykrystaluje stáním po dobu 24 h směs morfinu a narkotinu, která se odsaje, promyje dvakrát po 600 ml 50% vodného ethanolu a čtyřikrát po 600 ml vody a vysuší při 60 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek 301,0 g.

Krystalický podíl se míchá 1 h se 3 litry toluenu (v nádobě se zpětným chladičem) na vroucí vodní lázni. Po ochlazení na teplotu místnosti se pevný podíl odsaje a vysuší. Získá se 230.0 g morfinu s t.t. 249 až 252 °C (rozklad), který je podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu jednotný (soustava: toluen-aceton-ethanol-koncentrovaný amoniak 60:40:7.5:2.5).

K toluenovému filtrátu se přidá 500 ml 15% ethanolického roztoku hydroxidu draselného a směs se ponechá v klidu 1 h. Potom se vytřepe čtyřikrát po 200 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného, spojené alkalické podíly se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na kongo-červeně a směs se nechá stát 1 h. Potom se zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 10 až 12 a vyloučený narkotin se vytřepe pětkrát po 200 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, toluen se odpaří ve vakuu a odparek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 54,9 g čistého narkotinu, t.t. 174 až 175 °C.

Vodně-ethanolické amoniakální matečné louhy po izolaci směsi morfinu a narkotinu, které obsahují ještě vedlejší opiové alkaloidy, se zpracují podle příkladu 4, postup B.

P ř í k l a d 3

Postup A: spojené toluenové filtráty z příkladu 1 o objemu 9 litrů, které obsahují 225 g souhrnu vedlejších alkaloidů, se zahustí na 1/6 původního objemu. Koncentrát se vytřepe čtyřikrát po 300 ml 10% kyseliny sírové. Kyselé extrakty se zfiltrují za studena s 15 g aktivního uhlí a filtrát se za intenzivního míchání zalkalizuje postupným přidáváním 10% vodného roztoku hydroxidu sodného do hodnoty pH 12. Suspenze uvolněnýchází se extrahuje desetkrát po 500 ml toluenu, spojené toluenové podíly se zahustí ve vakuu na 1/2 původního objemu a koncentrát se vytřepe jednou 250 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a jednou 250 ml vody. Toluenový roztok se povaří 5 minut s 50 g aktivního uhlí,

za horka se odsaje a zahustí na 1/2 svého objemu. Po ochlazení se vytřepe pětkrát po 300 ml 5% vodného roztoku kyseliny šťavelové. Spojené kyselé extrakty se zředí 1000 ml vody a za intenzivního míchání se zalkalizují koncentrovaným vodným roztokem amoniaku na hodnotu pH 6,5. Vzniklá suspenze se vytřepe pětkrát po 500 ml toluenu a spojené toluenové podíly se vysuší bezvodým síranem sodným. Vysušený toluenový roztok se zpracuje na narkotin stejně jako v příkladu 2. Získá se 55,2 g narkotinu, t.t. 174 až 175,5 °C.

Toluenový roztok po izolaci narkotinu se odpaří ve vakuu a krystalizací odparku z ethanolu se získá 7,5 g thebainu, t.t. 190 až 194 °C. Z matečného louhu se izoluje ještě jako 2. podíl 1,2 g thebainu, t.t. 180 až 190 °C.

Vodný roztok oxalátů silných bází po úpravě pH a oddělení narkotinu a části thebainu se za míchání zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 11 až 12 a vyloučené alkaloidy se vytřepou pětkrát po 500 ml toluenu. Spojené toluenové podíly se vysuší bezvodým síranem sodným a odparek po oddestilování toluenu se krystaluje z ethanolu. Získá se 22,5 g thebainu, t.t. 190 až 194 °C. Matečný loup se zahustí na objem 50 ml a přidavkem 100 ml 20% vodného roztoku kyseliny vinné se vyloučí 17,2 g hydrogenvinanu thebainu, t.t. 226 až 228 °C. Matečný loup se zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 11 až 12 a vyloučené báze se vytřepou pětkrát po 250 ml toluenu. Spojené toluenové podíly se vysuší bezvodým síranem sodným a odparek po oddestilování toluenu ve vakuu se krystaluje ze směsi aceton-petrolether (1:3). Získá se 5,0 g kodeinu, t.t. 152 až 156 °C. Zahuštěním matečného louhu se získá ještě 2. podíl (4,0 g) kodeinu, t.t. 148 až 152 °C.

P ř í k l a d 4

Postup B: vodně-ethanolicke amoniakální matečné louhy po izolaci směsi morfinu a narkotinu z příkladu 2 se za míchání zalkalizují 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 12. Uvolněný souhrn alkaloidů se extrahuje desetkrát po 750 ml toluenu. Spojené toluenové podíly se zahustí na 1/5 původního objemu a vytřepou čtyřikrát po 300 ml 10% kyseliny sírové. Spojené kyselé vodné podíly se zfiltrují při teplotě místnosti s 15,0 g aktivního uhlí a filtrát se za intenzivního míchání zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 12. Suspenze uvolněných bází se extrahuje desetkrát po 500 ml toluenu. Spojené toluenové podíly se zahustí na poloviční objem a vytřepou se jednou 250 ml 5% vodného roztoku

hydroxidu sodného a jednou 250 ml vody. Toluenový roztok se roz-
vaří s 50 g aktivního uhlí, za horka zfiltruje a zahustí na polo-
viční objem. Po ochlazení se vytřepe pětkrát po 300 ml 5% vodné-
ho roztoku kyseliny šťavelové, spojené kyselé extrakty se zředí
1000 ml vody a za intenzivního míchání se upraví pH postupným
přidáváním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku na hodnotu
6,5. Uvolněné báze se extrahují pětkrát po 500 ml toluenu.

Spojené toluenové podíly se po vysušení bezvodým síranem
sodným odpaří ve vakuu a z odparku se krystalizací z ethanolu zís-
ká 7,0 g thebainu, t.t. 194 až 195 °C. Z matečného louhu, zahuš-
těného na objem 20 ml, se vyloučí přidavkem 20 ml 20% vodného roz-
toku kyseliny vinné 10,5 g hydrogenvinanu thebainu, t.t. 226 až
228 °C. Matečný lough se zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu
sodného na pH 12 a vyloučené báze se vytřepou pětkrát po 50 ml
toluenu. Spojené toluenové podíly se vysuší bezvodým síranem sod-
ným, odpaří ve vakuu a z odparku se krystalizací z ethanolu získá
5,0 g papaverinu, t.t. 146 až 147 °C.

Vodný roztok oxalátů po oddělení převážné části thebainu a
papaverinu se za míchání zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu
sodného na pH 12 a vyloučená směs alkaloidů se vytřepe pětkrát po
500 ml toluenu. Spojené toluenové podíly se vysuší bezvodým síra-
nem sodným, odparek po oddestilování toluenu se rozpustí za horka
ve 100 ml ethanolu a po přidání 200 ml 20% vodného roztoku kyseli-
ny vinné se vyloučí hydrogenvinan thebainu ve výtěžku 67,5 g, t.t.
226 až 228 °C.

Matečný lough se zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sod-
ného na pH 12, vyloučené alkaloidy se vytřepou pětkrát po 250 ml
toluenu, spojené extrakty se po vysušení odpaří ve vakuu a odpa-
rek se překrystaluje z acetonu. Získá se 17,5 g kodeinu, t.t. 155
až 156 °C. Zahuštěním matečného louhu se získá směs kodeinu a kryp-
topinu, ke které se přidá 100 ml acetonu a po 30 minutách míchá-
ní se odsaje 1,8 g vyloučeného kryptopinu, t.t. 220 až 221 °C. Ze
zahuštěného matečného louhu vykrystaluje jako 2. podíl 2,8 g kodei-
nu, t.t. 148 až 152 °C.

Čistota všech izolovaných alkaloidů se hodnotí chromatografií
na tenké vrstvě silikagelu v soustavě toluen-aceton-ethanol-koncen-
trovaný amoniak v poměru 60:40:7.5:2.5; detekce v ultrafialovém
záření při 254 nm a Dragendorffovým činidlem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

252 798

1. Způsob izolace alkaloidů z opia extrakcí vodou za zvýšené teploty, zahuštěním extraktu za sníženého tlaku, s výhodou na hmotnost výchozího opia, alkalizací koncentráту anorganickou bází, například uhličitanem alkalického kovu nebo amoniakem v přítomnosti ethanolu, oddělením vyloučeného souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu v podobě pevného podílu, extrakcí tohoto podílu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, oddělením nerozpustné fáze a izolací jednotlivých alkaloidů z extraktu na základě jejich odlišné bazicity postupným převáděním v soli a volné báze a extrakcí volných bází organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, vyznačující se tím, že se extrakce opia vodou provádí v přítomnosti netečné pomocné filtrační hmoty, například celulózy, křemelinu nebo aktivního uhlí, načež se ke zpracování souhrnu alkaloidů nebo surového morfinu, získaného ze zalkalizovaného zahuštěného vodného extraktu, a k izolaci jednotlivých alkaloidů ve formě volných bází pomocí extrakce, používá jako organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla toluenu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se extrakce opia vodou provádí v přítomnosti 10 až 30 % hmot. netečné pomocné filtrační hmoty, vztaženo na hmotnost opia.