

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 30 (6)

IZDAN 1 JUNA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13322

F. Hoffmann — La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Švajcarska.

Postupak za dobijanje morfina i kodeina.

Prijava od 13 maja 1936.

Važi od 1 januara 1937.

Naznačeno pravo prvenstva od 7 juna 1935 (Švajcarska).

Uvek i uvek ponovo je problem dobijanja opiumalkaloida neposredno iz nezrelih ili zrelih makovih biljaka umesto iz posušenog mlečnog soka, zanimao istraživače. Izdatih je bilo već nekoliko patenata na postupak za proizvodnju opiumalkaloida neposredno iz biljke (Nemački patentni spisi 232126, 524946 i francuski patentni spis 748308).

Što je fabričko dobijanje morfina neposredno iz biljke, do sada bilo izvedeno samo pojedinačno, tumači se velikim teškoćama, koje prouzrokuje prerada ekstrakata, koji sadrže vrlo male količine alkaloida, ali zato pak vrlo velike količine nečistoća. Do sada su se jako razblaženi rastvori alkaloida uvek isparavali i nečistoća odstranila pomoću taloženja. Pretpostavljalo se, da obrnuti postupak toga načina rada, naime ekstrakciju alkaloida iz razblaženih rastvora, nije moguće sprovesti, pa nije bio pokušaj ni od jedne strane, pošto se moralo pretpostaviti neprijatno stvaranje emulzije i istovremeni prelaz nečistoća sa alkaloidima u, za ekstrakciju upotrebljeno, organsko rastvorno sretstvo.

Utvrđeno je, da ekstrakcija alkaloida iz velikog viška postojećeg rastvornog sretstva kao i odvajanje od velikih količina nečistoća uspeva pomoću podesnih organskih rastvornih sretstava na tehnički jako ekonomičan i lako izvodljiv način i da je pri tome postignut rezultat iskorišćenja, koji višestruko premaša one rezultate, koji su se do sada postizavali tehničkim postupcima.

Vodeni, vodeno-kiseli ili vodeno-alkalični ekstrakt iz nezrelih ili zrelih makovih biljaka ili delova istih, se pomoću dodatka slabih alkalija, kao natrium ili amonijumkarbonata, ili kiselina podese na Ph. približno oko 9. Iz, na taj način pripremljenog, rastvora ekstrahuju se alkaloidi pomoću organskih rastvornih sretstava ili pak pomoću mešavina takvih rastvornih sretstava, koja sretstva morfin i kodein rastvaraju i lako ponovo oslobadaju, kao što su chloroform, butanol, amylalkohol i t. sl. Morfin i kodein primaju organska rastvorna sretstva a da pri tome ne nastane neprijatno stvaranje emulzije ili pak, da pri tome predu osetne količine nečistoća. Iz organskog rastvornog sretstva mogu se alkaloidi na uobičajeni način lako dobijati na pr. pretvaranjem u koncentrisani vodeni rastvor alkaloidne soli mešanjem sa razblaženim kiselinama i taloženjem alkaloida. Posle oduzimanja alkaloida organsko rastvorno sretstvo nije osetno nečisto, tako da se isto može bez destilacije upotrebiti za dalju ekstrakciju. Time je omogućeno alkaloidne sa malim količinama organskih rastvornih sretstava potpuno i na vrlo ekonomičan način ekstrahovati, uprkos tome da su isti (alkaloidi) jako razblaženi i u prkos tome što koeficijent podele za morfin između vode i organskog rastvornog sretstva uopšte nije naročito povoljan.

Mnogo veći rezultati iskorišćenja, koji se postizavaju novim postupkom, tumače se time, da su se kod do sada uobičajenih metoda pomoću dugotrajnog ispara-

vanja i naročito pomoću okluzije i adsorpcije, pri taloženju nečistoća gubile velike količine alkaloida, dok se kod postupka u pitanju ovi izvori gubitaka izbegavaju.

Primer 1).

6 tona usitnjene, na vazduhu posušene makove slame, koja se sastoji u dobrom delu od glavica, ekstrahuje se šest puta po jedna tona sa vodom u suprotnom strujanju, dakle po principu bogaćenja. Rastvor od približno 20 m³ se posle podešavanja sa vodom na Ph približno oko 9 u koloni za ekstrahovanje tečnosti ekstrahuje pomoću mešavine istog volumena butanola i benzola. Iz kolone otičuće sa alkaloidima opterećeno sretstvo za ekstrahovanje vodi se kroz vodenu kiselinu, koja preuzima alkaloidne, nakon čega se mešavina butanola i benzola upotrebljava za produženje ekstrakcije vodenog rastvora. Potpun prelaz alkaloida iz vodenog biljnog ekstrakta u rastvor kiseline uspeva za manje od 48 sati. Kiseli rastvor alkaloida se pri 50° pomoću praška sode podesi na Ph približno 9 i pri tome ispadajući morfin odvajaju se od rastvornog sretstva. Filtratu se oduzima kodein pomoću benzola i čisti se preko sulfata. Na taj način se dobija 34,6 kg. suvog sirovog morfina sa sadržinom 83,87% čiste bezvodne baze morfina odgovarajuće 4,84% na vazduhu posušenih makovih biljaka, kao i 1,2 kg. bezvodne baze kodeina.

Primer 2).

1.000 kg. suvih usitnjenih makovih biljaka pomešaju se sa 7.000 litara vode. Posle nekoliko časova dodaje se 100 kg. ugašenog kreča pa se vodi računa o temeljitom mešanju. Mešavina reagira vrlo jako fenoltalein-alkalično. Zatim sleduje filtracija i odmah na to ispiranje ostataka pri čemu se filtrati odvojeno uhvate i upotrebe za nastavljajanje i ispiranje druge količine od 1.000 kg. Odvojeno sakupljeni filtrati se, naročito ako ne dolaze odmah do prerade, podesi sa razblaženom hlorovodoničnom ili sumpornom kiselinom na

lakmus neutralno ili slabo kiselo. Šest ovakvih preradivanja od po 1.000 kg. daju količinu tečnosti približno 25 m³. Sa dodatkom male količine hlorovodonične kiseline rastvor alkaloida se slabo zakiseli i zatim pomoću sodnog praška podesi na približno 9%. Posle filtriranja neznatnog taloga kalciumkarbonata alkaloidi se pomoću postupanja sa mešavinom od približno 1.000 lit. butanola i benzola rastvore i dobijaju kao u slučaju pod 1).

Primer 3).

10 kg. makovih glavica se po postupku opisanom u nemačkoj knjizi lekova 3. izdanje, strana 277, ekstrahuje i u filtratu nalazeće se male količine alkohola ispare u vakuumu. Vodeni rastvor se zatim dodatkom amonijumkarbonata podesi na Ph 9 i baza morfina i baza kodeina ekstrahuje pomoću amylalkohola. Prevođenje morfina i kodeina iz organskih rastvornih sretstava u razblaženi vodeni rastvor kiseline i izolacija čistih alkaloida vrši se na poznat način.

Primer 4).

1.000 kg. usitnjenih, prirodno vlažnih nezrelih makovih biljaka ekstrahuje se izdašno sa zakiseljenom vodom i vodeni rastvor od približno 9.000 lit. smanjuje se u vakuumu na 6.000 lit. Dalja prerada vodenog, alkaloida sadržećeg ekstrakta vrši se kao i u primeru pod 3).

Patentni zahtev:

Postupak za dobijanje morfina i kodeina iz vodenih ekstrakta od nezrelih ili zrelih makovih biljaka ili delova istih, naznačen time, što se iz ovih rastvora bez bitnih smanjivanja i bez odvajanja nečistoće, alkaloidne baze morfina i kodeina pri Ph od oko 9 neposredno pomoću ekstrakcije prevode u organsko rastvorno sretstvo ili mešavinu rastvornih sretstava, koji rastvaraju morfin i kodein i koji ove alkaloidne ponovo oslobadaju, te se iz toga dobija morfin i kodein na poznat način.