



203111

P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION, CON PREVIA PURIFICACION, DE SALES DE MORFINA, DESDE LAS CAPSULAS DE PAJA DE LA ADORMIDERA O, RESPECTIVAMENTE, DESDE SU EXTRACTO", a favor de Don José-Agustín Andreu Mossi de Monferrato, de nacionalidad española, residente en Valencia, "Magatín, 21".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la elaboración, con previa purificación, de sales de morfina, desde las cápsulas de paja de adormidera o, respectivamente, desde su extracto.

5 Como es sabido, para la obtención de morfina se viene empleando, desde hace tiempo, la paja de adormidera, especialmente las cápsulas de adormidera madura, las cuales después de la cosecha muestran un considerable contenido en morfina.

10 El rendimiento en morfina de la paja de adormidera seca empleada se cifra en un 0,7 a 0,8 por mil. El procedimiento se basa en tratar la paja cortada de adormidera con ácidos minerales diluidos, preferentemente con ácido sulfúrico, y hacer la extracción en contra-corriente, condensando el extracto y trabajándolo por vapor, también en contra-corriente,

15 Sin embargo, este método de trabajo, no podía satisfacer, ya que, por un lado, había que trabajar con grandes cantidades de paja de ador-

203111 22 ABP



5 midera, y por otro lado se acumulaban en la concentración del extracto ácido grandes cantidades de cuerpos inútiles que ofrecían dificultades en la elaboración. Por eso se utilizó un nuevo procedimiento (DEP 637876) según un nuevo punto de vista, basado en la observación de que la paja de las cápsulas contenía un porcentaje considerablemente mayor en morfina que los tallos de paja, pudiéndose calcular, con una buena selección del material de drogas, un contenido medio de un 4 por mil de morfina en cápsulas de adormidera maduras, contra el 0,15 al 0,18 por mil como contenido en los tallos.

10 El producto para la extracción ya no se dispuso en forma de paja cortada, sino que se molió muy fino, formándose leña utilizando preferentemente agua como elemento de extracción, en un medio neutral alcalino o ácido.

15 De tal modo se evitó la condensación de grandes cantidades resultantes del líquido acuoso debido a poner las soluciones de alcaloides fuertemente diluidas en extremo a un pH = 9 y en columnas de extracción líquidas con disolventes adecuados, por ejemplo, mezola de volúmenes iguales de butanol y benzol. Los extractos de disolvente así obtenidos, daban su contenido alcaloide al ácido acuoso del cual, por último, por precipitación con sosa a 50° se obtenía morfina en bruto de un contenido aproximado de un 84% de morfina pura. La purificación de esta morfina, que ventajosamente se realiza de la manera conocida por la unión diaacetil de la morfina, requiere por otra parte necesarios procesos de trabajo que llevan mucho tiempo, juntamente con la aplicación de productos químicos adicionales. Por lo tanto, se puede comprobar que se llega enseguida a sales de morfina de alto porcentaje si se opera en la elaboración de cápsulas de adormidera, o, respectivamente, de su extracto, por medio de un disolvente orgánico, según los modernos métodos de trabajo.

30 Se hizo la interesante observación de que, para la extracción de

22 ABR.

203111



la base de morfina, la mejor mezcla disolvente apropiada se compone de 60 volúmenes de benzol y 40 de butanol que al mismo tiempo representan un líquido ideal de cristalización para sus sales puras, por ejemplo el hidrocioruro de morfina o el sulfato de morfina. De esta manera es posible, con un solo proceso de trabajo llegar a la extracción de la droga alcalina, o a su correspondiente extracto, desde paja de cápsulas de adormidera, trabajando hasta la obtención de una sal de morfina mucho mas pura, de modo que conduce a una sola recristalización sencilla, a un preparado original, y de este modo se suprime la penosa labor y todo el tiempo que lleva la purificación de la morfina cruda. La mezcla disolvente mencionada (densidad a 20° = 0,855) se distingue, tanto porque se apodera de la base de morfina en la medida deseada del producto de extracción alcalino, como también porque mantiene disuelto el hidrocioruro de morfina en el calor, para desalojarlo otra vez, prácticamente por completo, en manojos de cristales finos cuando se enfría a la temperatura ambiente; hidrocioruros y demás sales de otros alcaloides, así como impurezas, quedan en su mayor parte disueltos en la lejía madre. Por lo tanto solo hace falta cargar con la cantidad correspondiente de ácido clorhídrico, bajo agitación, aún en caliente, para que la extracción alcalina obtenida del extracto del disolvente alcance una cristalización casi cuantitativa del hidrocioruro de morfina al enfriarlo a unos + 3 hasta + 5°.

Una escasa cantidad que aparece en fase acuosa debajo de la capa aún caliente del disolvente en el recipiente de agitación contiene predominantemente cuerpos inútiles que conviene separar; unicamente vale la pena trabajarlas cuando presentan mayores cantidades de alcaloide. Una vez separados en el refrigerador los cristales de hidrocioruro de morfina, que brillan como la seda, se reúnen en una nucha grande de porcelana después de haber quitado la lejía madre, y se lavan hasta que quedan incoloros, con disolvente nuevo y poco alcohol frío. La



masa de cristales así obtenida se disuelve en agua caliente para separar de ella las substancias que lleva en suspensión, se filtra y se transforma en base de morfina técnicamente pura por precipitación con amoníaco a 60°, la cual posee un punto de fusión aproximadamente de 240° y da de 97 a 98% de morfina pura en la titulación. En contraposición a la morfina en bruto obtenida por el procedimiento que se llevaba a cabo hasta ahora, esta base técnicamente pura tiene únicamente un débil color amarillo. El nuevo procedimiento desarrollado da un resultado extremadamente satisfactorio yá que se puede obtener del extracto en bruto por lo menos el 90% de la base de morfina pura proporcionada analíticamente como sal de morfina oficial.

Además, se pudo comprobar que el procedimiento que acabamos de describir para la obtención de morfina, no solamente es apropiado para la elaboración de extracto de paja de cápsulas de adormidera, sino que también es excelente para el procedimiento a seguir con las cápsulas de paja de adormidera. Este nuevo procedimiento de obtención de morfina, significa un notable adelanto técnico por llevar consigo un ahorro extraordinario de tiempo y material y ofrecer una sencillez difícilmente superable.

Antes de pasar a exponer ejemplos pertinentes a este procedimiento acabado de describir, vamos a detallar una mejora del mismo motivada porque la citada extracción de sales de morfina desde la paja de cápsulas de adormidera finamente pulverizadas, o de su extracto, una vez alcalinizado, con un disolvente de 60% de benzol y 40% de butanol, exige la utilización de grandes cantidades de dicho disolvente cuya pérdida debe evitarse en lo posible para poderlo utilizar de nuevo. Para ello, si en este método partimos, en cambio, del extracto de la paja de las cápsulas de la adormidera, nos vemos obligados, en primer término, a obtener este con los conocidos inconvenientes que acarrea la utilización de grandes instalaciones. Como agente técnico para la extracción, y por

203111 22 AB



razones de economía, se utiliza frecuentemente agua en medios alcali-  
nos, ácidos e incluso neutros, aunque hay una patente suiza nº 180189  
de 6 de Julio de 1934 que utiliza también el metanol al 85% para la ma-  
ceración de la paja de las cápsulas de adormidera. Para alcalinizar las  
5 materias de extracción sirve también óxido de calcio. El tiempo neces-  
ario para la extracción, en este método, dura varios días y es plazo  
que no se puede acortar haciendo uso de elevadas temperaturas a causa  
de la reacción alcalina de los líquidos de extracción, ya que la morfi-  
na en disolución alcalina de los líquidos de extracción se descompone  
10 con el calor por oxidación. Pero la eliminación de las sustancias a-  
compañantes y no alcalinas mediante la precipitación del calcio en un  
solo proceso de trabajo constituye una simplificación tan esencial que  
solo puede renunciarse a ella obligadamente.

Con gran sorpresa se comprobó que la morfina se podía extraer con  
15 agua por el método a reflujo, y sin inconveniente alguno, de la paja  
de las cápsulas de la adormidera, a la cual se le añadiese óxido de cal-  
cio para alcalinizarla, siempre que el pH del contenido del recipiente  
de destilación no entrase en la zona alcalina. Tales condiciones se lo-  
gran añadiendo, al comienzo de la extracción, al agua del recipiente  
20 de evaporación una determinada cantidad de sales de amonio cuya presen-  
cia mantiene el pH, hasta que termine el proceso de extracción, por bajo  
del 7. Para la aplicación técnica del nuevo método es necesario un apa-  
rato de extracción de paso continuo en el cual se encuentre la materia  
de extracción mezclada con el óxido de calcio. El líquido que vá gote-  
25 ando tiene una fuerte alcalinidad a consecuencia del óxido de calcio  
absorbido, el cual es eliminado, gracias a la presencia de la sal de a-  
monio, en el recipiente de destilación durante el proceso, de tal mane-  
ra que el extracto final tiene un pH entre 6 y 7. Una vez concentrado  
este extracto al vacío hasta que adquiriera consistencia de jarabe, se  
30 pued fijar la morfina, después de alcalinizarla con potasa, fácil y

20311122 ABK



pasi totalmente, al calor, con la mezcla disolvente antes descrita de benzol y butanol, gracias a la cual solamente se necesitan cantidades relativamente pequeñas de este disolvente. Desde este extracto se precipita en frío la morfina en forma de hidrocioruros, hidrobromuros, sulfatos o acetatos, mediante purificación. Este método acabado de describir para obtener la morfina implica un gran adelanto técnico en relación con los métodos de extracción hasta ahora conocidos que utilizaban el agua, y los cuales se caracterizan, en su mayoría, por la percolación y lixiviación en frío, yá que el tiempo exigido por el proceso de extracción es menor que el exigido hasta ahora y asimismo disminuye en forma considerable el volumen de las instalaciones en comparación con los recipientes, grandes tinas, tanques o columnas rectificadoras, hasta ahora utilizados. Aparte de ello, se reduce de una manera bastante considerable la presencia de materias inútiles gracias a la incorporación del óxido de calcio a la materia de extracción, y por ello, al tratar el extracto final con disolventes orgánicos, se evita en gran parte la formación de emulsiones tan molestas a menudo.

Vamos a dar ahora algunos ejemplos de ambas modalidades de esta invención.

EJEMPLO 1º.- (referente a disolvente de benzol-butanol abundante).

100 kg. de extracto de paja de cápsulas de adormidera de contenido puro en morfina de 0,5% aproximadamente, cuyo extracto se obtiene por medio de la extracción de dichas cápsulas en la forma conocida con agua en un medio neutral ácido o alcalino y condensación subsiguiente, se mezclan con 20 kg. de potasa formando una pasta homogénea y se extrae por tres veces, con una instalación adecuada, empleando cada vez 175 de dos disolventes compuestos de 60% en volumen de benzol y 40% en volumen de butanol, a 70º aproximadamente. Es necesario efectuar esta fase de trabajo con intensa agitación. El tercer extracto, que contiene solo escasa cantidad de morfina, conviene emplearlo en la próxima carga de

203111



extracción. El extracto disolvente de la primera y segunda vez, decan-  
tado, se calienta juntamente, si es necesario, a 60°, y en el recipi-  
ente de agitación se diluye con 1,5 litros de ácido clorhídrico con-  
centrado. La capa acuosa que se separa en el fondo del recipiente, la  
5 cual debe contener únicamente una cantidad muy reducida de morfina, se  
separa, y el extracto disolvente ácido de sal se trasiega a los reci-  
pientes de cristalización.

Después de 48 horas de reposo a + 3 hasta + 5°, los cristales bri-  
llantes como la seda de hidrocioruro de morfina, quedan desalojados;  
10 se reúnen en una nucha de porcelana y se lavan hasta que queden inco-  
loros, con disolvente nuevo, así como con un poco de alcohol. La sal  
de morfina así obtenida se pasa de la manera conocida a base libre,  
que debe arrojar unos 0,45 kg., y que se puede transformar sin difi-  
cultad en producto comercial oficial.

15 EJEMPLO 2º.- (también con disolvente abundante).

100 partes en peso de cápsulas de paja de adormidera finamente mo-  
lidas (tamiz 3-4) se reblandecen con 100 partes en volumen de solución  
de sosa al 10% durante la noche y se llevan a un aparato de extracción  
de flujo continuo. El producto de extracción se carga con 180 partes  
20 en volumen de mezcla de un disolvente compuesto de 60% en volumen de  
benzol y 40% en volumen de butanol y se extrae durante 7 a 8 horas ba-  
jo un intenso reflujo después de haber colocado aún 120 partes en volu-  
men de la misma mezcla disolvente en el recipiente de extracción. El  
extracto disolvente así obtenido, condensado al vacío a unas 20 partes  
25 en volumen, se agregan 40 partes en volumen de benzol y se diluyen a  
50-60° en caliente en dos partes en volumen de ácido clorhídrico con-  
centrado, bajo agitación. Después de un reposo de 24-48 horas en el re-  
frigerador a + 3 a + 5°, el hidrocioruro de morfina existente se há  
convertido en manojos de cristales compactos en el fondo y paredes del  
30 recipiente de cristalización, de modo que la lejía madre, que há tomado

20311<sup>2</sup> 2 AR



5 color obscuro a causa de los cuerpos de extracción, puede ser fácilmente vertida. Entonces se lavan los cristales para eliminar impurezas superficiales con éter etílico; se les disuelve en corta-acción con carbón activo en poca agua y se precipita la base de morfina a unos 60° con amoníaco diluido.

10 Después de la succión y secado a 100° se obtiene una base cristalina como el agua de 97-98%, la cual se puede pasar sin dificultad en la sal deseada del Libro de Medicamentos de Pureza. El rendimiento de la base técnicamente pura depende del contenido de morfina pura, del material de salida de 0,3-0,4% de las cápsulas de paja de adormidera empleadas.

EJEMPLO 3<sup>a</sup>.- (con disolvente reducido)

15 Se mezclan cuidadosamente, 1000 partes en peso de paja triturada de cápsulas de adormidera con 100 partes de una emulsión de cal cáustica que deben contener, como mínimo, un 75% de CaO, en 3000 partes de agua, y se deja reposar toda la noche. Al día siguiente se introduce la materia húmeda de extracción en un aparato de paso continuo, sin cerrar demasiado apretadamente, y se coloca en la parte superior una lámina de material poroso para conseguir que se distribuya uniformemente  
20 el agua que gotea del refrigerante. En el convertidor de extracción, se colocan 1200 partes de agua, en la cual se han disuelto 20 partes de cloruro amónico, acetato amónico u otra sal amónica. Poco después de que empiece a hervir el contenido del convertidor, dá comienzo la extracción fluyendo rápidamente un líquido de color amarillo obscuro  
25 a través del suelo poroso del aparato de extracción. Después de operar unas 10 a 12 horas, en las cuales no debe disminuir la intensidad del proceso de extracción, se concentra al vacío el contenido del convertidor hasta que adquiere consistencia jaleosa y se mezcla con 60 partes de potasa. Entonces, y muy caliente, se extrae por tres veces el extracto  
30 con 150 volúmenes de una mezcla de benzol-butanol (3 + 2) cada vez,

203111

22 AB



y, agitando al mismo tiempo fuertemente, se añaden poco a poco a la disolución que contiene el extracto, y que está todavía caliente, 5 volúmenes de ácido clorhídrico concentrado (D. 1,19). Después de agregar 100 volúmenes mas de benzol se dejan reposar los extractos, yá en adelante muriáticos, durante 48 horas en el frigorífico a + 5°. Una vez transcurrido este tiempo se obtienen, generalmente, cristales de hidrocloreuro de morfina bastante regulares en forma de rosetas. Se recogen estas en una nuca grande, se disuelven en agua caliente y se precipitan a 60° con amoníaco diluido o, mejor aún, con una disolución de carbonato sódico. La base así obtenida se filtra por succión, se lava y se seca a 100°; acusa un contenido en morfina pura de un 97-98% ( $C_{17}H_{19}O_3 N + H_2O$ ) por cada 3 a 4 kg. de producto extraído de 1000 kg. de paja de cápsulas de adormidera, del contenido en morfina de la droga propuesta.

N O T A

Descrito el objeto de la invención, lo que se declara como no practicado ni puesto en ejecución en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la elaboración, con previa purificación, de sales de morfina, desde las cápsulas de paja de la adormidera, o, respectivamente, desde su extracto, caracterizado porque, el extracto obtenido de dichas cápsulas en la forma conocida con agua en un medio ácido o alcalino y con subsiguiente condensación, se mezcla con un álcalí formando una pasta que se extrae con una mezcla disolvente de 60% de benzol y 40% de butanol, calentándole y diluyéndolo con un ácido y filtrándose la sal de morfina a cristalizar.

2.- Procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado porque la paja triturada de las cápsulas de adormidera, alcalinizada con óxido

203111



de calcio, se extrae a reflujo con agua incorporando sales de amonio con lo cual el pH del convertidor de extracción no rebasa la cifra 7, esencialmente, empleándose una cantidad de disolvente benzol-butanol en cifra muchos mas reducida que la empleada en el caso anterior.

5 3.- Procedimiento para la elaboración, con previa purificación, de sales de morfina, desde las cápsulas de paja de la adormidera o, respectivamente, desde su extracto.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a veintidos de Abril de mil novecientos cincuenta y dos.

José-Agustín Andrev Mossi de Monferrate.

JOSÉ ISERN MIRALLA  
P. P.