

# Oopiumiekstraktist ja oopiumkontsentraadist.

On opium ekstrakt and opium concentration.

Dr. pharm. U. Kuusik.

Eesti farmakopöa esimesse väljaandesse on võetud mitmed galeenilised preparaadid, muuseas ka oopiumiekstrakt, mille eeskirjad teatud mõttes erinevad senituntud ja meil varem kehtinud eeskirjadest. Oopiumiekstrakti juures seisab see lahkumine selles, et oopiumi vesiväljatõmbe valmistamisel kasutatakse fosforhapet alkaloidide paremaks lahustamiseks. Uue preparaadina on farmakopöasse üles võetud *Toponalum* ehk oopiumkontsentraat, kuid sellel preparaadil puudub farmakopöas valmistamiseeskiri.

Arvestades mainitud kahe preparaadi tähtsust ravimvahenditena, leiti tarvilik olevat uurida nende valmistamise menetlusi. Peale selle on töös käsitletud ka kõrvalalkaloidide määramist oopiumis ja mainitud preparaatides. See küsimus, mis seni on puudulikult käsitletud, osutub tähtsaks faktoriks oopiumipreparaatide väärtuse määramisel.

Kui jälgida oopiumiekstrakti valmistamise arengut, siis näeme, et teda valmistati juba sel ajal, kui veel ei tuntud oopiumi keemiat. Sellele vaatamata teati, et oopiumitoimeained vees lahustuvad. Seepärast ei ole ka aastate vältel oopiumiekstrakti valmistamises tehtud põhjapanevaid muudatusi.

Valerius Cordus'e Dispensatooriumi järgi (1666. a.) võeti 180 g oopiumitükke, niisutati 90 g roosiäädikaga ja kuivatati raudkaasis. Nii käsitletud oopiumi lahustati liivavannil soojendades 1080 g roosiäädikas, koleeriti pressides ja koaguleeriti; peale seda lahustati *Spiritus Sambuci's*, selgitati munavalguga ja lõpeks aurustati paksuks ekstraktiks, s. t. pillimassi konsistentsini.

*Pharmacopoea Borussica* järgi 1799. a. valmistati 180 g-ist oopiumist väljatõmme, digereerides 720 g veega. Siin tarvitati väljatõmbe valmistamisel soojust.

*Pharmacopoea Germaniae* 1865., mille eeskiri ka uuemal ajal veel mõõduandev, kirjutas ette, et 1 osa oopiumi matsereeritakse 4 osa veega ja siis veel 3 osa veega, saadud väljatõmbed koondati, kuni saadi kuiv ekstrakt.

*Pharmacopoea Germaniae* II-es on muudetud droogi ja lahustusaine vahekord, nimelt 2 osa oopiumi matsereeriti esiti 10 osa ja siis 5 osa veega.

Ka uuemal ajal ei ole oopiumiekstrakti valmistamise eeskirja eriti muudetud. Suuremalt jaolt valmistatakse vesiväljatõmbeid nagu saksa, rootsi, inglise, soome, poola jt. farmakopöade järgi. Mõned eeskirjad nagu eesti ja šveitsi farmakopöa omad nõuavad happe lisamist väljatõmbe valmistamisel.

Arvestades meetodite teatud lahkuminekut, leiti tarvilik olevat uurida oopiumi ekstraktsiooni mitmetes tingimustes, et kindlaks teha

neid tingimusi, milliste juures on võimalik oopiumist kätte saada maksimaalselt alkaloide ja neid preparaati üle viia.

Oopiumiekstrakti valmistamisesse puutuvate küsimuste lahendamiseks valmistati ekstrakte saksa farmakopöa kuuenda väljaande järgi ja eesti farmakopöa järgi, kusjuures viimase järgi töötades tarvitati mitmesugust fosforhappe hulka väljatõmbe valmistamisel.

Preparaatide valmistamiseks tarvitati oopiumipulbrit ja tooropiumi. Nende teimimise andmed on antud alljärgnevas tabelis.

Tabel nr. 1.

Andmed oopiumi teimimise kohta.

| Teimitud konstandid.           |              | Opium pulveratum       | Opium totum    |
|--------------------------------|--------------|------------------------|----------------|
| N i i s k u s %                |              | 3,78                   | 2,49           |
| Ekstraktained %                |              | 39,78                  | 37,59          |
| Morfiin Pharm. Est. I järgi %  |              | { a) 12,08<br>b) 11,62 | 14,54<br>14,16 |
| Morfiin<br>Mannichi<br>järgi % | Kaaluanalüüs | { a) 12,56<br>b) 12,08 | 14,96<br>14,59 |
|                                |              | { a) 12,36<br>b) 11,89 | 14,78<br>14,41 |
|                                | Mahuanalüüs  |                        |                |
|                                |              |                        |                |
| Kõrvalalkaloidid %             |              | 8,42                   | 10,54          |

Märkus: a) = protsent kuivas oopiumis,  
b) = protsent algoopiumis.

Oopiumi teimimisel oli raskusi kõrvalalkaloidide määramisega, kuna puudus selleks vastav kohane eeskiri. Anneler'i (Archiv d. Pharm. 258, 1929, 130) meetod ei anna häid resultate seetõttu, et kloroformi väljatõmbesse läheb palju vaike ja teisi kõrvalaineid, mis hiljem pääsevad osaliselt ka alkaloidide jääki. Seega saadakse pruuni värvust saastainerikast kõrvalalkaloidide jääki, mille tõttu saadud andmed on liiga kõrged. Ka ei näe Anneler'i eeskiri ette ekstraktainete määramist oopiumi väljatõmbes, mille tõttu ei saa täpselt välja arvutada, kui palju väljatõmbele vastab teatud hulk oopiumi.

Asudes sobiva meetodi väljatõötamisele tuli lahendada kaks küsimust: esiteks, kuidas ekstraheerida oopiumi, et lahustada kõik alkaloidid, ja teiseks, missugust orgaanilist lahustit tarvitada kõrvalalkaloidide väljaloksutamiseks.

Kuna kõrvalalkaloididest on mõned õige nõrga aluselise iseloomuga, on loomulik, et ekstraktsiooniks tarvitatakse hapet, kuna muidu ei oleks näiteks narkotiini võimalik kvantitatiivselt lahustada.

Mis puutub vastava lahusti valimisse, siis ei olnud võimalik leida niisugust, mis lahustaks kergesti kõik alkaloidid, kuid kõrvalaineid mitte.

Nartseiini ei ole võimalik leelisesest lahusest välja loksutada ei eetri, kloroformi ega bensooliga. Seda ei ole võimalik ka eeter-kloroformiga, mis seni tarvitusel oli. Kui loobuda nartseiinist, siis oleks kõige sobivam puhas eeter, kuna temaga väljaloksutatud alkaloidid sisaldavad kõige vähem saastaineid ja on täiesti heledat värvust. Eetrit tarvitades on aga vajalik mitmekordne väljaloksutamine, kuna eeter lahustab kõrvalalkaloidide raskemalt kui eeter-kloroform, kloroform või bensool.

Et praktiliselt kindlaks teha, milliseid resultaate annavad eetriga, bensooliga või kloroform-eetriga tehtud analüüsid, toimetati vastavad võrdluskatsed, millede tulemused alljärgnevas tabelis antud.

Tabel nr. 2.

Andmed kõrvalalkaloidide määramise kohta oopiumis.

| Tarvitatud oopium. | Kõrvalalkaloidid %. |               |            |
|--------------------|---------------------|---------------|------------|
|                    | eetriga             | eeter-klorof. | bensooliga |
| Opium pulveratum   | 8,42                | 8,78          | 8,88       |
| Opium totum        | 10,54               | 10,92         | 11,13      |

Kõrvalalkaloidide määramise meetod on järgmine:

3 g oopiumi kaalutakse täpsusega kuni 0,005 g ja hõõrutakse hästi ära uhmis 5 cm<sup>3</sup> sooja (ca 50°) veega. Segu uhutakse 50 cm<sup>3</sup> mahuga erlenmeieri kolbi, lisatakse vett kuni 18 g-ni ja digereeritakse vesivannil 50° juures 3 tundi. Peale jahtumist lisatakse 1%-st soolhapet 33 g-ni ja matsereeritakse tihti loksutades toatemperatuuril 18 tundi. Filtritakse läbi 8 cm läbimõõduga kurrusfiltri ja 3 g filtraadiga määratakse ekstraktainete sisaldus järgmiselt:

Lihvitud kaanega madalasse kaalukaussi kaalutakse täpselt ca 3 g väljatõmmet ja aurustatakse see vesivannil kuivaks. Jääk kuivatatakse 103—105° piirides kuni konstantse kaaluni, jahutatakse väävelhappe-ekssikaatoris ja kaalutakse. Ekstraktainete sisaldus arvutatakse protsentides.

$$1 \text{ g väljatõmmet} = \frac{(100 - E)}{100 \cdot m + W} \text{ g oopiumile.}$$

E = ekstraktainete-protsent väljatõmbes,

$$m = \frac{\text{vesi}}{\text{oopium}} = 10$$

W = niiskuse-protsent oopiumis.

20 g filtraati kaalutakse (täpsusega kuni 0,1 g) 100 cm<sup>3</sup> mahuga lahutuslehtrisse, lisatakse 5 cm<sup>3</sup> n-kaaliumleelist ja 30 cm<sup>3</sup> eetrit ja loksutatakse tugevasti 5 minutit. Eetrilahus eemaldatakse ja loksutamist korratakse 25 ja 20 cm<sup>3</sup> eetriga, iga kord 2 minuti jooksul. Ühendatud eetri väljatõmbeid kuivatatakse veevaba naatriumsulfaadiga ja kurnatakse läbi puuvilla kaalutud ja keedukiviga varustatud 100 cm<sup>3</sup> mahuga

destillatsioonikolbi. Lahustusaine destilleeritakse üle, kolb jäägiga kuitatatakse 103—105° juures pool tundi, jahutatakse väävelhappe-ekssikaatoris ja kaalutakse.

Meetod põhjeneb sellel, et morfiin fenoolalusena lahustub kaaliumvõi naatriumleelise ülihulgas, kõrvalalkaloidid aga mitte. Viimased loksutatakse vabaaalustena välja vastava lahusti abil. Juhul kui leelist ei peaks olema ülihulgas, ei ole karta morfiini üleminekut orgaanilisesse lahustisse, kuna tarvitatud lahusti praktiliselt ei lahusta morfiini.

Katsete läbiviimisel võis tähele panna järgmist: Eetriga töötades ei olnud karta emulsiooni tekkimist ka siis, kui õige tugevasti loksutati. Kihid eraldusid täiesti mõne minuti jooksul. Alkaloidide jäägid olid heledad, kollakat värvust, mille järgi võis otsustada, et nad sisaldasid minimaalselt saastaineid. Kui eetril vabalt õhu käes ära aurata lasti, tekkisid ilusad hele-kollast värvust alkaloidide kristallid, kuna vesivannil aurustades kristalle ei tekkinud, vaid jäi amorfne jääk.

Kloroform-eetriga tuli loksutada palju ettevaatlikumalt, et hoiduda emulsiooni tekkimisest. Emulsiooni tekkimist sai vältida, kui loksutamise asemel tehti roteerivaid liigutusi. Kihtide eraldumine võttis siiski pike-mat aega, enamasti üle tunni või rohkem. Saadud alkaloidide jäägid olid tumedamat värvust kui eetriga välja loksutatud.

Bensooliga oli õige raske ära hoida emulsiooni tekkimist. Tihti tekkis nii tugev emulsioon, mis mitme tunni jooksul ei lagunenu. Ainult väga ettevaatlikult töötades oli võimalik näit. peale esimest loksutamist, võetud 30 cm<sup>3</sup>-st bensoolist kätte saada 26 cm<sup>3</sup>.

Kuna bensooliga on raske mitu korda loksutada ja see palju aega nõuab, oleks bensooli tarvitamisel parem ainult üks kord loksutamist toimetada. Et bensoolis kõrvalalkaloidid kergelt lahustuvad, saadakse ka ühekordsel loksutamisel rahuldavad andmed.

Et kindlaks teha, kas kolmekordne väljaloksutamine eetriga on küllaldane, loksutati veel neljandat korda 20 cm<sup>3</sup> eetriga ja aurustati see kaalutud anumas ära. Järele ei jäänud praktilist tähtsust omavat kaalutavat jääki, mille järgi võis otsustada, et kolmekordne ekstraktsioon eetriga võimaldab vesiväljatõmbest kätte saada kõik eetris lahustuvad alkaloidid.

Võrreldes tabelis nr. 2 antud andmeid selgub, et eeter-kloroformiga saadud andmed on väga lähedased bensooliga saadud andmetele, kuna eetriga saadud andmed on madalamad. See on ka täiesti loomulik, sest eetriga saadud alkaloidid sisaldavad vähem saastaineid. Arvestades seda, tuleb kõrvalalkaloidide määramist eetriga pidada otstarbekohaseks.

Kui asuda oopiumiekstrakti või oopiumkontsentraadi valmistamise juurde, tuleb nii ühel kui teisel juhul valmistada kõigepealt oopiumi väljatõmme. Saadud väljatõmme peab olema täiesti selge, temast peavad enne edaspidist käsitamist eemaldatud olema kõik lahustumatud osakesed. Oopiumiekstrakti valmistamisel ei muutu hiljem praktiliselt väljatõmbe reaktsioon ja seepärast ei saa ka temas toimuda erilisi muutusi. Teisiti on lugu oopiumkontsentraadi valmistamisel. Siin muudetakse väljatõmbe happeline reaktsioon morfiini sadestamisel leeliseks ja seetõttu on ka enam võimalusi selleks, et koos morfiiniga sadeneksid ka mitte-

soovitavad saastained. Seda silmas pidades on oopiumkontsentraadi valmistamisel tarvis eriti tõsist rõhku panna väljatõmmete valmistamisele.

Esiteks mõni sõna väljatõmmete eemaldamisest jäägist ja nende filtrimisest. Farmakopöa järgi oopiumiekstrakti valmistades on ette nähtud matsereerida oopium vastava hulga veega ja vedelik eemaldada pressimise teel. Saksa farmakopöa järgi oopiumkontsentraati valmistades, on ette nähtud vedeliku eemaldamine jäägist käega pressimisel. Eesti farmakopöa jätab oopiumiekstrakti juures lahtiseks vahendi, millega pressida, kuid nähtavasti on siin mõeldud tinktuuripressi. Siinkohal tuleb mainida, et nii üks kui teine pressimiseviis ei ole otstarbekohane, eriti sel juhul kui lähteainet on ca 100—500 g. Oopiumi veega matsereerides ja farmakopöa nõudele vastavat peent pulbrit tarvitades, tekib suspensioon, millest võrdlemisi raske on pressimise teel vedelikku nõutaval määral eemaldada. Tarvitades tinktuuripressi, võib tähele panna, et algul suurem osa vedelikku kergesti ära jookseb ja riide sisse jääb paksu putru. Kui seda pressida, tungib oopiumipuder läbi riide, kuigi oleks valitud võimalikult tihe riie. Vesiväljatõmmet ei ole võimalik nii kergelt eemaldada droogist kui alkoholset, sest tema toimel paisub droog rohkem, ta on viskoossem ja annab seepärast droogiga suspensiooni, kust raske on eraldada droogiosakesi. Mainitud pressimisel on tegemist ka suuremate väljatõmbe kadudega, kui pole võimalik hästi vedelikku eemaldada. Nende väljatõmmete kadudele ei või ükskõikselt vaadata, kuna nad sisaldavad võrdlemisi palju alkaloide. Ka käegapressimine ei ole eriti otstarbekohane, sest tarvitades ca 500 g lähteainet, on seda korraga võimatu teostada.

Palju otstarbekohasem on oopiumiväljatõmmete valmistamisel tarvitada imemis-filtreerimiseaadeldist. Filtrina võib tarvitada kas Büchneri letrit või parem jeena klaasfiltrit 25 G2. Nii ühel kui teisel juhul asetatakse filtri põhja linast riidet. Jeena klaasfiltrit võib ka ilma riideta tarvitada, kuid parem on siiski riie põhja asetada, sest siis ei ummistu filtri poorid nii kiiresti ja filtrit on ka kergem puhastada. Filtrimisel filtrile jäänud oopiumijääk on rabama pillimassi konsistentsiga ja temast ei ole võimalik tinktuuripressiga enam ühtki tilka vedelikku välja pressida. See tõendab, et kirjeldatud filtrimismeetod on otstarbekohane. Tarvitades jeena klaasfiltrit ja imemisseadeldist saadi alati oopiumiväljatõmme kiiresti eraldada jäägist ja teda ei läinud kaduma.

Filtrilt võetud oopiumijääk tuli teistkordsel käsitamisel uhmris veega ära hõõruda, kuna ta muidu ka tugeval loksutamisel tükki jäi.

Oopiumiekstrakti valmistades filtritakse ühendatud väljatõmme läbi paberist filtri ja koondatakse vaakuumis. Oopiumkontsentraadi valmistamisel tuleb aga väljatõmme enne selgitada kanamunavalguga. Vastavalt farmakopöa nõudele lisatakse selleks väljatõmbele kanamunavalku ja soojendatakse vesivannil, kogu aeg loksutades kuni valk on koaguleerunud. Valk koaguleerub 55—60° juures osaliselt, täieliselt aga 70—75° juures. Selle protsessi juures koaguleeruvad ka need valgud, mis oopiumist läinud lahusesse. Seega saab lahusest eemaldada normaalselt lahusesse läinud valke, mis ka teatud määral morfiini kristallisatsiooni takistasid. Saksa farmakopöa järgi filtritakse vedelik peale jahtumist ja käsitatakse vastavalt eeskirjale edasi.

Töötades täpselt DAB 6. järgi, pandi tähele, et kui eelpoolkirjeldatud viisil selgitatud vedelik seisis ca 12—24 tundi, oli temas tekkinud sade. See sademetekkimine ei ole soovitatav, kuna ta tooks morfiini sadestamisel kaasa mittesoovitavaid saastaineid. Kui aga peale kuumutamist vesivannil valgu koaguleerumiseni vedelik asetati jääle ca 24 tunniks ja siis külmas kohas filtriti, saadi lahus, milles sadet niipea ei tekkinud.

Nagu juba eelpool mainitud, valmistati oopiumiekstrakte ekstraheerides oopiumi puhta veega ja mitmesuguste lahjendatud fosforhappe hulkade lisandusega. Oopiumipulbrist valmistati viis ekstrakti, nimelt saksa ja eesti farmakopöa järgi ning 15, 20 ja 25 g lahj. fosforhappe lisandusega. Tooroopiumist valmistati neli ekstrakti: saksa ja eesti farmakopöa järgi ja 25 ja 35 g lahj. fosforhappe lisandusega (ekstr. nr. 1—9).

Valmistamisel tehti kindlaks, kui palju on võimalik filtreerimise teel kätte saada iga üksikut väljatõmmet; määrati saadud väljatõmmete pH, ekstraktainete sisaldus ja morfiini sisaldus. Arvutati välja morfiini protsent väljatõmbes oleva ekstraktaine kohta ja morfiini-saak. Saadud ekstraktides määrati niiskust, morfiinisaldust farmakopöa ja Winterfeld, Dörle ja Rauch'i järgi ja kõrvalalkaloidide sisaldust.

Winterfeld, Dörle ja Rauch'i meetodis (arch. d. pharm. 275, 1937, 445) tehti järgmised muudatused: Kaltsiumoksüüdi asemel võeti vastava kaalutluse alusel kaltsiumhüdroksüüdi. Väljakristalliseerunud morfiin koguti klaasfiltrile ja lahustati siis metüülalkoholis. Peale metüülpunase ja vee lisamist tiitriti 0,1-n soolhappega. Metüülalkoholis lahustamine võimaldab saada lubjavaba morfiinilahust.

Kõikide ekstraktide valmistamisel tehti esimene väljatõmme viiekordse veehulgaga, kusjuures erinev oli vaid matseratsiooni aeg, nimelt saksa farmakopöa järgi 24 tundi, eesti farmakopöa järgi 12 tundi. Filtrimisel saadi peaaegu alati kätte võrdne hulk väljatõmmet, nimelt 478—499 g. Matseratsiooni aeg ei mõjustanud morfiini lahustuvust, kuna nii 12- kui ka 24-tunnilise matseratsiooni puhul oli morfiinismaak praktiliselt võrdne ja kõikus oopiumipulbri juures 78—79% vahel ja tooroopiumi juures 74—75% vahel.

Teise väljatõmbesse üleläänud morfiinihulk oli teatud määral olevat tarvitatud happe hulgast. Suurema happehulga lisamisel oli rohkem morfiini lahustunud ja nimelt oopiumipulbri puhul oli teises väljatõmbes morfiini-saak: 9,72%, 11,87%, 12,39%, 14,71% ja 17,55%; tooroopiumi puhul aga: 11,29%, 13,63%, 16,22% ja 17,37%, kogu morfiini hulgast. See tõendab, et oopiumis on teatud hulk morfiini, mis vees ei lahustu, vaid üle läheb happelisesse lahusesse. Seepärast tuleb morfiini lahustamise eesmärgiga happelislamist pidada otstarbekohaseks.

Eesti farmakopöa nõuab, et valmistataks veel kolmas ja neljas väljatõmme. Kui palju nendesse väljatõmmetesse morfiini läheb, ei olnud harilikku meetodite kasutamisel väikeste, tavaliste lähteainehulkadega võimalik määrata, kuna morfiini oli neis liiga vähe. Praktiliselt ei oma morfiini ekstraktisooniks kolmas ja neljas väljatõmme tähtsust, sest kogu morfiini hulk läheb lahusesse peaaegu esimese kahe väljatõmbega. Mainitud viimaste väljatõmmete tähtsus seisab enam eelmiste

vedelikkude väljapesemises, kuna peale filtrimist jääb oopiumijääki ikka umbes 60% väljatõmmet või enamgi (arvestatult jäägi kaalule). Eriti tähtis on aga kolmas ja neljas väljatõmme kõrvalalkaloidide ekstraheerimiseks, sest suurem osa neist lahustub vaid happega käsitamisel. Viimase kahe väljatõmbega pestakse siis oopiumijäägist välja teine, hapu väljatõmme, mis rikas kõrvalalkaloididest. Praktiliselt ei ole tähtsust viimaste vedelikkudega oopiumijääki käsitada kolm tundi, vaid piisaks ärahõõrumisest uhmris ja filtrimisest.

Eesti farmakopöa järgi on ette nähtud väljatõmmete kuumutamine 65°-ni  $\frac{1}{2}$  tunni vältel ja siis jääle paigutamine. Kuumutamisel võib siin olla kahesugune siht. Esiteks tahetakse koaguleerida lahustunud valkained, ja teiseks takistada ensüümide tegevust. Esimest põhjust võib pooldada, kuna valkainete koaguleerumine mõjub vedelikule teatud viisil selgitavalt. Kui hiljem asetatakse väljatõmme jääle, sadenevad välja kõik lahustumatud ained ja koaguleerunud valgud, mis siis kergesti eemaldatakse filtrimise teel. Pole aga mõtet kuumutada väljatõmbeid selleks, et takistada ensüümide ja fermentide tegevust väljatõmbe seismisel, sest jääle paigutatult ei hakka 24—36 tunni jooksul oopiumi väljatõmme näitama fermentatsiooni protsesse, mis võiksid lagundavalt mõjuda alkaloididele. Kuivaksaurustatuna (niiskuse juures kuni 3%) ei astu ensüümid tegevusse, kui neid ka peaks ekstraktis olema.

Edasi tuleb ebakohaseks pidada eesti farmakopöa meetodi juures koondamist 250 osani, siis uuesti jääle asetamist ja filtrimist. Katsed näitasid, et filtrimisel ei jäänud filtrile mingisugust jääki. Kuna aga siin on tegemist ca 20%-se ekstraktlahusega, on see filtrimine asjata kadu toov manipulatsioon, sest teatud osa lahust jääb filtrisse.

Alljärgnevalt on antud valmistatud ekstraktide analüüsi andmed:

Tabel n. r. 3.

Oopiumiekstraktide teimimise andmed.

| Prep.<br>nr.  | II. väljat.<br>pH | Teoreet.<br>saak *) | Tegelik<br>saak | Niiskus<br>% | Morfiin      |               | Kõrval-<br>alk. % | Ekstr.<br>lahuse<br>pH |      |
|---------------|-------------------|---------------------|-----------------|--------------|--------------|---------------|-------------------|------------------------|------|
|               |                   |                     |                 |              | Farmak.<br>% | Winterf.<br>% |                   |                        |      |
| Opium pulver. | 1.                | 4,66                | 51,37           | 46,0         | 2,47         | 19,11         | 20,05             | 9,55                   | 4,94 |
|               | 2.                | 4,40                | 55,05           | 50,0         | 2,03         | 19,13         | 20,13             | 11,33                  | 4,84 |
|               | 3.                | 3,72                | 56,53           | 51,9         | 2,84         | 18,65         | 19,56             | 12,36                  | 4,62 |
|               | 4.                | 3,38                | 58,90           | 53,8         | 2,42         | 18,07         | 19,02             | 12,51                  | 4,46 |
|               | 5.                | 2,98                | 60,29           | 55,0         | 3,04         | 17,40         | 18,57             | 13,09                  | 4,22 |
| Opium totum   | 6.                | 4,86                | 47,05           | 42,0         | 2,69         | 24,38         | 25,34             | 13,34                  | 4,76 |
|               | .                 | 4,48                | 53,02           | 48,5         | 2,80         | 24,08         | 24,98             | 14,21                  | 4,68 |
|               | 8.                | 3,80                | 58,23           | 53,9         | 2,93         | 21,62         | 22,87             | 15,73                  | 4,52 |
|               | 9.                | 2,96                | 59,76           | 54,5         | 2,86         | 20,51         | 22,69             | 16,65                  | 4,16 |

\*) Teoreetiline saak on välja arvatud valmistamisel saadud väljatõmbe hulga ja selle ekstraktainete sisalduse põhjal.

Antud tabelist on näha, et oopiumipulbrist valmistatud ekstraktid ei oma nõutavat morfiinisaldust. See on tingitud sellest, et tarvitatud oopiumipulber oli lahjendatud piimasuhkruga, mis kvantitatiivselt läheb lahusesse ja ekstraktainete hulka tõstab. Peale selle ei ole fosforhappe lenduv hape ja jääb ekstrakti. Teatud hulk alkaloide on siis seotud fosfaatidena. Seega annab fosforhappe juurde teatud hulga saaki. Lõppeks on aga ekstrakti saak ka seepärast suurem, et fosforhappe soodustab mõningate ainete lahustuvust, ja happe lisanduse suurendamisega tõuseb ka ekstraktainete sisaldus väljatõmbes.

Arvestades seda, et morfiin läheb suuremalt osalt üle juba vesiväljatõmbesse ja happe lisandus tema saaki ainult vähesel määral tõstab, palju suuremal määral tõstab aga ekstraktainete lahustuvust, on arusaadav, et näiteks ekstrakt nr. 9 sisaldab morfiini protsentuaalselt vähem kui ekstrakt nr. 6, sest 100 g oopiumist on saadud 42 g ekstrakti nr. 6, kuna ekstrakti nr. 9 saadi 54,5 g, s. o. 12,5 g rohkem. Morfiinisaak on aga kõrgem ekstrakti nr. 9 juures. Kuigi ekstrakti saak on happe lisandusega tõusnud, on siiski võimalik kõikidest tooropiumist valmistatud ekstraktidest saada farmakopöa nõuetele vastavaid preparaate, kui neid lahjendada piimasuhkruga.

Jälgides morfiini määramise andmeid kahe meetodi järgi, on näha, et farmakopöa meetodi ja Winterfeld, Dörle ja Rauch'i meetodi resultaatide vahe on ekstrakti nr. 1 ja 6 juures alla 1%. Vahe tõuseb aga nende ekstraktide juures, kus on tarvitatud hapet, ja on ekstrakt nr. 5 juures 1,17 ja ekstrakt nr. 9 juures koguni 2,18%. See näitab, et farmakopöameetod ei anna nende preparaatide juures õigeid andmeid, kuna lisatud ammoniaagihulgad olid liiga väikesed seetõttu, et ekstrakti valmistamisel juurdelisatud fosforhappe tõstis tunduvalt alkaloidide sisaldust. See tõendab, et ammoniaagimeetod annab õigeid resultate vaid siis, kui lisatud ammoniaagihulk on kooskõlas preparaadis olevate alkaloidide hulgaga, mis aga harva juhtub. Seda arvestades ei saa farmakopöameetodit oopiumiekstrakti määramiseks pidada vastuvõetavaks.

Et saada selgemat ettekujutust valmistatud preparaatide kohta ja selle järgi otsustada ühe või teise valmistamise meetodi üle, on tehtud järgmine arvutus:

1) Arvestati välja, kui suur oleks teoreetiliselt pidanud olema ekstraktisaak, kui valmistamisel poleks tegemist kadudega. Aluseks võeti väljatõmmete ekstraktainete sisaldus ja arvati juurde vastav niiskus, mis leitud valmistekstraktides. Nii saadi järgmised arvud:

|                     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ekstr. nr.:         | 1.   | 2.   | 3.   | 4.   | 5.   | 6.   | 7.   | 8.   | 9.   |
| Ekstraktisaak g-es: | 52,6 | 56,1 | 58,2 | 60,3 | 62,1 | 48,3 | 54,5 | 60,0 | 61,4 |

2) Võttes aluseks saadud arvud, arvestati välja, kui suur oleks ekstraktide saak, kui neid viia 20% morfiinisaldusele, kui palju saadud ekstraktid sisaldaksid kõrvalalkaloide ja fosforhapet, ja kui suur on morfiini ja kõrvalalkaloidide saak. Kuigi oopiumipulbrist valmistatud ekstrakte pole võimalik praktiliselt viia 20%-morfiinisaldusele, kuna nad sisaldavad morfiini vähem kui nõutav, oli eelmainitud arvutus teoreetiliselt võimalik. Vastavad väljaarvutatud andmed on alljärgnevas tabelis antud.

Tabel nr. 4.

| Prep.<br>nr. | Ekstr.<br>hulk | Morfiin<br>% | Morfiini<br>saak % | Kõrval-<br>alkal. % | Kõrvalalkal.<br>saak % | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub><br>% |
|--------------|----------------|--------------|--------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 1.           | 52,7           | 20,0         | 90,67              | 9,52                | 57,67                  |                                     |
| 2.           | 56,5           | "            | 97,21              | 11,26               | 75,50                  | 1,55                                |
| 3.           | 56,9           | "            | 97,90              | 12,09               | 83,52                  | 3,30                                |
| 4.           | 57,4           | "            | 98,77              | 12,84               | 87,54                  | 4,35                                |
| 5.           | 57,7           | "            | 99,87              | 14,09               | 96,51                  | 5,41                                |
| 6.           | 61,0           | "            | 86,16              | 10,55               | 61,12                  |                                     |
| 7.           | 68,1           | "            | 96,18              | 11,38               | 73,47                  | 1,28                                |
| 8.           | 68,6           | "            | 96,90              | 13,76               | 89,56                  | 4,56                                |
| 9.           | 69,7           | "            | 98,40              | 14,68               | 96,99                  | 6,27                                |

Märkus: Arvestamise juures on aluseks võetud farmakopöameetodi järgi saadud morfiinisaldus oopiumis ja Winterfeld, Dörle ja Rauch'i järgi saadud morfiinisaldused ekstraktides. Fosforhappesisaldus on välja arvatud lähtudes valmistamisel juurdelisatud happe hulgest.

Eelolev tabel näitab, et valmistades ekstrakti saksa farmakopöa järgi ilma fosforhappeta, saadakse oopiumist morfiini kätte niisugusel määral, mida alkaloidide ekstraksiooni puhul galeeniliste preparaatide valmistamisel võib üldiselt pidada rahuldavaks. Seda ei saa öelda kõrvalalkaloidide kohta, milliseid on kätte saadud vaid ca 57 ja 61%. See asjaolu, et kõrvalalkaloidid vees raskelt lahustuvad, on tingitud sellest, et oopiumis on hulk alkaloide, mis oma omadustelt teatud mõttes erinevad üksteisest. Nii on olemas tugevaid ja nõrku aluseid. Tugevate aluste soolad on stabiilsed ja vees kergelt lahustuvad, kuna aga nõrkade aluste soolad juba külmas vees hüdrolüütiliselt lagunevad. Tekivad vabad alused, mis vees lahustumatud. Et ka neid lahustada, on ekstraheerimisel happe lisandus vajalik.

On selge, et veega (happe lisanduseta) ekstraheerimisel saadud preparaate vähese kõrvalalkaloidide sisalduse tõttu iseloomustab toime poolest peamiselt morfiin ja niisuguseid preparaate ei saa pidada toimelt oopiumile lähedalseivateks. Ekstraktide all aga tuntakse preparaate, mis peaksid sisaldama droogi kogutoimeaineid, selles vahekorras, nagu nad olemas droogis. See tähendab, et kui oopiumis alkaloidide sisaldus oleks nagu käesoleval juhul morfiini 11,62% ja kõrvalalkaloide 8,42, ja morfiini 14,16% ja kõrvalalkaloide 10,54%, siis peaks 20%-lise morfiinisaldusega ekstrakt esimesel juhul sisaldama 14,5% ja teisel juhul 14,9% kõrvalalkaloide, et vahekord jääks endiseks. Ainult niisugusel juhul vastaks preparaat oopiumi üldtoimele.

Kui vaatame saadud preparaatide omadusi tabelilt, siis näeme, et seda vahekorda ei ole saavutatud eesti farmakopöa järgi valmistatud preparaatides, kuigi oli tarvitusele võetud hape. Alles siis, kui happe-

lisandust tõsteti nii kõrgele, et hapu väljatõmbe pH oli ligikaudu 3,0, saadi preparaate, mis täiel määral vastavad oopiumi üldtoimele. Juurdelisatud küllaltki suur fosforhappe hulk ei ole kahjulik, mida näitab ekstraktide lahuste pH. Kui näiteks oopiumkontsentraadi pH võib olla 3,5—4,0 piires, siis ei ole pH 4,16 oopiumiekstrakti kohta mitte liiga madal.

Oopiumikontsentraadi valmistamisel on sihiks saada preparaati, mis oleks vaba oopiumi ballastainetest, et ta sisaldaks oopiumikogualkaloide kergesti lahustuval, ja nii puhtal kujul, et seda preparaati saaks tarvitada ka süstimiseks.

Oopiumkontsentraate on mitmesuguste patenteeritud nimede all olemas kaubanduses ja kõik nad sisaldavad teatud määral saastaineid. Valmistamiseeskirjade aluseks on oopiumialkaloidide sadestamine sadestusvahendite abil ja väljaloksutamine orgaaniliste lahustitega oopiumiväljatõmmetest.

Et leida eeskirja, mis oleks vastuvõetav eesti farmakopöale, lahutati saksa farmakopöa eeskirjast (DAB 6. lk. 501). Töötades selle eeskirja järgi leiti temas terve rida puudusi, mis soodustasid saastainete pääsu lõpp-produkti.

Puudused, mida kõrvaldades saadi paremaid resultaate on järgmised:

1) Ebakohaseks tuleb pidada oopiumi ekstrakttsiooni vesivannil. See käsitlus tõstab ainult ekstraktainete (lima, vaikude jne.) lahustuvust, kuid on vaevalt tähtis alkaloidide lahustuvusele. Näitena võiks mainida, et oopiumkontsentraadi nr. 1 A-lahuses määrates morfiini Winterfeld, Dörle ja Rauchi järgi, leiti seda olevat 13,33 g (100 g oopiumis = 14,16 g), oopiumkontsentraadi nr. 3 A-lahuses, mis valmistatud toatemperatuuril, leiti seda olevat 13,18 g. See tõendab, et morfiini ekstraheerimise juures ei ole kuumal käsitlusel praktilist tähtsust. Siinkohal tuleks mainida ka Kljatschkin (Archiv d. Pharm. 271, 1933, 558) poolt ettetoodud asjaolu, et soolhappelises lahuses kuumutamisel laguneb röödiin, mis tekitab intensiivset värvust. Ka praktilisel käsitlusel on raskusi oopiumi kuumalt ekstraheerides, eriti väljatõmmete filtrimisel. Arvesse võttes neid põhjusi on leitud otstarbekohasemaks oopiumkontsentraadi valmistamisel ekstraheerida oopiumi veega, toatemperatuuril.

2) Väljatõmmete edasisel käsitlusel pandi tähele, et kui peale selgitamist valguga, jahutamist ja filtrimist, lasti vedelikul seista ca 24 tundi, tekkis lahuses uuesti sade. See sademe tekkimine ei ole mitte ükskõikne, sest alkaloidide sademe (1) kogumisel satuks ka see saastainetest koosnev sade alkaloidide sademesse. Seepärast on tähtis saada niisugune lahus, mis vähemalt harilikel tingimusil seistes ei annaks umbes 48 tunni jooksul mingisuguseid muudatusi. Seda saavutati niiviisi, et peale valguga selgitamist asetati lahus umbes 24 tunniks jääle ja siis alles filtriti külmas kohas.

3) Kui morfiini sadestamiseks lahusele A lisatakse ammoniaagilahust, siis sadenevad reaktsiooni muutuse tõttu peale morfiini ka mõned saastained. Seda nähet ei ole võimalik vältida. Morfiinikristalle on aga hiljem võimalik teatud määral puhastada. Sadenenud morfiinikristallid on kokku kleepunud suuremate või väiksemate tükkidena, mis on hele-

damat või tumedamat värvust, üldiselt aga kollakas-pruunid. Need morfiini-kristallid, mis tekkisid algul peale ammoniaagilahuse lisamist, olid rohkem seotud saastainetega, kuna viimased langevad välja peamiselt ka esimeste ammoniaagihulkade lisamisel. Hiljem seismisel tekkivad morfiinikristallid on puhtamad. Et alkaloidide sadet puhastada, asetati see väikesesse portselanuhmrisse ja segati vähese veehulgaga. Nõrgalt surudes uhmrinuiaga purustati kokkukleepunud kristallide tükid ja suspendeeriti neid ühtlaselt vees. Ei ole soovitatav morfiinikristalle veega peeneks hõõruda, vaid ainult ühtlaselt suspendeerida. Kui oli saadud ühtlane kristallpuder lisati veel vett ja segu uhuti tagasi klaasfiltrile 2G3 (millele kristalle alul koguti) ja vedelik imeti tugevasti ära. Filtrile valati uuesti vähene hulk vett (viimasele võib ka lisada 5—10% alkoholi), segati väikese nikkelspaateliga hästi segi ja imeti vedelik ära. Seda korrati kuni filtraat oli täiesti värvusetu. Alkaloidide sademe (1) puhastamiseks tarvitati ca 100—150 cm<sup>3</sup> vett. Arvestades morfiini vähest lahustuvust vees (0,149 g liitris) ei saa siin praktiliselt kadudest pesemisel juttu olla. Nii saadud sade (1) oli hele-kollakat värvust.

4) Kui kloroform-fenooli väljatõmbele lisati eetrit, tekkis vaiguline sade. Vastavalt eeskirjale eemaldatakse see filtrimise teel. Peale seda on ette nähtud lisada veel  $\frac{3}{4}$  mahu osa eetrit. Sealjuures tekkis aga jälle helbeline sade, mis koondus tükkideks ja lõpuks kleepus anuma seintele. Et see sade ei koosnenud alkaloididest, tõendab see, et ta ei andnud alkaloidide samastamise reaktsioone. See oli vaid kloroform-fenooli lahusest veel väljasadenemata vaikollus. Kuna eeskiri ei nõua peale teistkordset eetri lisamist vedeliku filtrimist, läksid need saastained üle soolhappesse, millega eeter-kloroform-fenoolilahusest alkaloide välja loksutati. Seega satub aga preparaati jälle soovitamata hulk saastaineid. Arvestades seda on tähtis välja loksutamist teha soolhappe ja vee seguga alles siis, kui eeter-kloroform-fenoolilahus on täiesti selge. Ei peaks ta seda aga olema, tuleb teda tingimata filtrida.

5) Eeter-kloroform-fenoolilahuse väljaloksutamiseks on otstarbekohane võtta mitte 30,10 ja 10 cm<sup>3</sup> n-soolhapet, vaid 25,10 ja 10 cm<sup>3</sup>, sest kui tegemist on alkaloididevaesema oopiumiga, siis võib juhtuda, et sadet (1) ei jatku hapu lahuse neutraliseerimiseks.

6) Tarvitades ainult 25,10 ja 10 cm<sup>3</sup> n-soolhapet võib aga juhtuda, et järele jääb rohkem sadet (1), mida on raske lahustada ettenähtud alkoholihulgas, kuna ta võib filtrimisel välja kristalliseeruda. Alkaloidide sade (1) on aga peale eespool mainitud käsitamist küllaldaselt puhas ja teda pole tarvis alkoholis lahustada ja seda lahust filtrida, vaid parem on kogu alkaloidide sade (1) suspendeerida soolhappes lahuses (mis koosneb 25,10 ja 10 cm<sup>3</sup> n-soolhapest ja veest), jättes järele ca 1 g sadet ja lisades saadud lahusele büretist niipalju n-soolhapet, kuni kongopaber nõrgalt sinistub. Järele jäetud sademega (1) neutraliseeritakse lahust, et ta enam kongopaberit siniseks ei muuda, kuid lakmuse suhtes ainult nõrgalt hapu on. (Osa sadet (1) jääb veel järele.)

Alkaloidide sademed (2 ja 4) lahustatakse aga ettenähtud korras alkoholis ja filtritakse kuumalt. Sellele lahusele lisatakse jälle büretist n-

soolhapet, kuni kongopaber muutub nõrgalt siniseks ja neutraliseeritakse siis järelejäänud sademega (1).

7) Lõppeks ei või otstarbekohaseks pidada sedagi, et alkaloidide lahused aurustatakse kuivaks harilikel tingimusil vesivannil. Niisugune koondamine 50—60° juures nõuab palju aega, eriti siis kui preparaati valmistatakse korraga suuremal hulgal, ja siis on olemas oksüdatsioonivõimalusi enam, kui seda soovitavaks võib pidada. Oksüdatsioonist ei olene mitte ainult preparaadi värvus, vaid selle toimel võivad laguneda ka alkaloidid. Arvestades seda, tuleb soovitavaks pidada preparaadi kuivaksaurutamist ainult vaakuumaparaadis, temperatuuril mitte üle 50°, ja siis kuivamist mitte õhu käes, vaid vaakuumkuivatuskapis või ekssikaatoris (parem vaakuumekssikaatoris).

Silmas pidades eeltoodud parandusi kujunes oopiumkontsentraadi valmistamise meetod järgmiseks:

100 g oopiumi (V) matsereeritakse toatemperatuuril 500 g veega 12 tunni vältel, tihti loksutades. Vedelik eemaldatakse jäägilt filtreerimise teel läbi jeena klaasfiltrit, jääk hõõrutakse uhmris ära umbes 150 g veega ja vedelik eemaldatakse jäägilt. Jääki käsitatakse siis 200 g veega 6 tunni vältel, nagu eespool kirjeldatud ja peale vedeliku eemaldamist hõõrutakse jääk uuesti uhmris vähese veega, nii et peale filtrimist saadakse kokku umbes 1000 g väljatõmmet (= lahus A).

Järelejäänud jääki käsitatakse kaks korda segudega, mis koosnevad 15 cm<sup>3</sup> n-soolhapest ja 200 cm<sup>3</sup> veest ja 10 cm<sup>3</sup> n-soolhapest ja 200 cm<sup>3</sup> veest 6 tunni vältel toatemperatuuril, tihti loksutades. Vedelikud eemaldatakse jäägilt ja jääki käsitatakse veega uhmris, nagu eespool kirjeldatud, nii et saadakse kokku umbes 500 g väljatõmmet (= lahus B).

Lahus A loksutatakse tugevasti poole kanamunavalguga, soojendatakse vesivannil, tihti loksutades, kuni valk on koaguleerunud, siis asetatakse umbes 24 tunniks jääle ja filtritakse külmas kohas.

Filtraat küllastatakse eetriga, loksutades teda tugevate seintega anumad 80 cm<sup>3</sup> eetriga, lisatakse 30 cm<sup>3</sup> ammoniaagilahust, loksutatakse tugevasti 15 min. ja lastakse seista 24 tundi, aeg-ajalt loksutades. Tekkinud sade kogutakse nõrgalt imedes klaasfiltrile 2G3. Kui kogu vedelik läbi filtrit lastud, imetakse lõpuks tugevasti ära. Sade filtrilt asetatakse vastava suurusega uhmrisse ja hõõrutakse, uhmrinuiaga õige nõrgalt surudes, vähese veega (või veega, millele lisatud 5—10% alkoholi) ühtlaseks seguks, siis lisatakse niipalju vett, et tekib vedel kristallpuder, segu uhutakse filtrile tagasi ja vedelik imetakse ära. Sadet pestakse nüüd veel filtril väikeste veehulkadega (või 5—10% alkoholiga) ettevaatlikult, segades nikkelspaateliga, kuni filtraat on täiesti selge. Selleks protsessiks tarvitatakse ära umbes 100—150 cm<sup>3</sup> vett. Lõpuks imetakse vedelik tugevasti ära ja järele jääb alkaloidide sade (1).

Pesuveed ühendatakse filtraadiga A ja loksutatakse lahutuslehtris 500 cm<sup>3</sup> eetriga. Peale kihtide eraldumist eemaldatakse eetrikiht võimalikult täielikult ja loksutamist korratakse veelkord 500 cm<sup>3</sup> eetriga samal viisil. Ühendatud eetri väljatõmbed kuivatatakse veevaba naatriumsulfaadiga, kurnatakse läbi puuvilla kuiva kolbi ja destilleeritakse vesivannil üle. Järele jääb alkaloidide sade (2).

Järelejäänud vedelik, millest eetrikiht eemaldatud, valatakse portselankaussi, lisatakse 40 cm<sup>3</sup> naatriumhüdroksüüdilahust (15%) ja kuumutatakse vesivannil kogu aja segades, kuni lahus vaevalt veel ammoniagi lõhna omab (3).

Lahus B selgitatakse samuti nagu lahus A poole kanamunavalguga, asetatakse jääle ja filtritakse külmas kohas. Filtraadile lisatakse niipalju külmalt küllastatud naatriumatsetaadilahust, kuni enam sadet ei teki. Peale 24-tunnilist seismist kogutakse tekkinud sade klaasfiltertiigilile 2G3 nõrgalt imedes. Sade pestakse vähese veega kuni filtraat muutub värvituks. Saadakse alkaloidide sade (4).

Filtraat (5) ja lahus (3) asetatakse lahutuslehtrisse, lisatakse 40 g naatriumbikarbonaati ja  $\frac{1}{10}$  mahu osa lahust, mis koosneb 1 osast fenoolist ja 4 osast kloroformist ja loksutatakse tugevasti 10 minutit. Peale 12—24 tunnulist seismist lastakse tumedavärviline kloroform-fenoolikiht 500 cm<sup>3</sup> mahuga kolbi, lisatakse ettevaatlikult kogu aja loksutades  $\frac{3}{4}$  mahuosa eetrit, loksutatakse tugevasti ja lastakse seista. Eraldunud vaik eemaldatakse filtrimise teel. Lahusele lisatakse siis uuesti  $\frac{3}{4}$  mahuosa eetrit. Kui tekib sade, siis filtritakse uuesti. Filtraat loksutatakse 500 cm<sup>3</sup> mahuga lahutuslehtris välja 25,10 ja 10 cm<sup>3</sup> n-soolhappega, mis iga kord lahjendatud 50 cm<sup>3</sup> veega. Ühendatud hapud väljatõmbed loksutatakse 2 korda à 50 cm<sup>3</sup> eetriga. Eetrist eraldatud vesilahusele lisatakse kogu alkaloididesade (1), jättes esialgu järele ca 1 g sadet, ja viiakse see suspensiooni loksutamisel. Osa sadet lahustub. Siis lisatakse büretist niipalju n-soolhapet kuni kogu sade lahustunud ja kongopaber vaevalt sinistub. Järelejäänud sademega (1) neutraliseeritakse saadud lahus, nii et kongopaber enam siniseks ei muutu, kuid lakmuspaber ainult nõrgalt punaseks muutub. Lahust soojendatakse siis vesivannil kuni eetri lõhna kadumiseni.

Alkaloidide sade (4) ja (2) ühendatakse ja kuumutatakse vesivannil 30 cm<sup>3</sup> alkoholiga, asetades kolvile lehter. Saadud lahus filtritakse kuumalt ja lahustumatu jääk käsitatakse veel kaks korda 20 cm<sup>3</sup> alkoholiga samal viisil, kusjuures saavutatakse peaaegu täielik lahustuvus. Filtrimiseks tuleb valida õige kiire läbilaskevõimega filterpaber. Ühendatud lahustele lisatakse büretist juurde niipalju n-soolhapet, et kongopaber nõrgalt siniseks muutub. Lisades järelejätud alkaloidide sade (1), neutraliseeritakse happe ülihulk nii, et kongopaber enam ei sinistu, lakmuspaber aga nõrgalt punaseks muutub.

Mõlemad soolhapud lahused ühendatakse ja soojendatakse vesivannil 50—60° juures kuni alkoholilõhna kadumiseni ja filtritakse läbi veega niisutatud kurrusfiltri. Saadud filtraat aurustatakse vaakuumaparaadis temperatuuril mitte üle 50° kuivaks, s. o. kuni kristallisatsioonini, siis kuivatatakse vaakuumkuivatuskapis temperatuuril mitte üle 50°, või vaakuum-ekssikaatoris, hõõrutakse pulbriks ja kuivatatakse lõplikult vaakuum-ekssikaatoris kuni püsiva kaaluni. Saadud preparaadis määratakse morfiinisaldus ja lisatakse niipalju morfiinihüdrokloriidi, et valmispreparaat sisaldaks 50% veevaba morfiini.

Juurdelisatava morfiinhüdrokloriidihulga väljaarvutamiseks kasutatakse järgmist valemit:

$$x = \frac{a(50 - n)}{m - 50}$$

$x$  = juurdelisatava morfiinhüdrokloriidi hulk g-es,

$a$  = valmistatud preparaadi hulk,

$n$  = leitud morfiinisisaldus,

$m$  = veevaba morfiinisisaldus morfiinhüdrokloriidis.

Tooropiumist ja oopiumipulbrist valmistati järgmised oopiumkontsentraadid:

prep. nr. 1 — tooropiumist DAB 6. järgi,

„ „ 2 — oopiumipulbrist DAB 6. järgi,

„ „ 3 — tooropiumist DAB 6. järgi, kuid ekstraheerides oopiumi toatemperatuuril,

„ „ 4 — tooropiumist muudetud eeskirja järgi,

„ „ 5 — oopiumipulbrist muudetud eeskirja järgi.

Valmistatud preparaatide teimimise andmed on antud alljärgnevas tabelis:

Tabel nr. 5.

Valmistatud oopiumkontsentraatide analüüside andmed.

|                              | P r e p a r a a d i n r. |       |       |       |       |
|------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 1.                       | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    |
| Niiskuskus %                 | 2,59                     | 3,86  | 2,79  | 2,66  | 3,86  |
| Hüdrokloriid %               | 9,65                     | 9,23  | 9,85  | 10,45 | 9,98  |
| Morfiini a) Farmakopöa järgi | 42,23                    | 41,42 | 42,83 | 44,38 | 42,88 |
| „ b) Winterfeldi järgi       | 41,44                    | 40,65 | 42,07 | 43,55 | 42,12 |
| „ c) Mannich'i järgi         | 43,79                    | 43,12 | 44,52 | 46,13 | 44,78 |
| Kõrvalalkaloidid %           | 27,10                    | 26,65 | 29,41 | 32,66 | 31,41 |

Antud tabelis on olemas morfiinimääramise andmed kolme meetodi järgi, nimelt eesti farmakopöa, Winterfeld, Dörle ja Rauch'i ja Mannich'i järgi (Archiv d. Pharm. 1935, 97). Viimases asendati 18 g metüülalkoholi 22 grammiga ja 0,9 g dinitrokloorbensooli 0,6 grammiga, sest vastasel korral kristalliseerus reaktiiv välja. Kloroform-eetri asemel tarvitati puhast eetrit ja kõrvalalkaloide loksutati sellega välja kolm korda. Saadud morfiini määramise andmed lähevad tunduvalt üksteisest lahku. Farmakopöa järgi määrates on arvestatud juurde korrektuuri +3,5%. Winterfeld, Dörle ja Rauch'i järgi määramisel pole korrektuuri arvestatud. Mainitud autorid tõendavad, et nende meetod annab ilma korrektuurita õigeid andmeid. Katsed on aga näidanud, et mainitud meetodi järgi saadud andmed on keskmiselt 0,8% võrra madalamad farmakopöa andmetest ja tunduvalt madalamad Mannich'i järgi saa-

dud andmetest. Viimaseile ei ole ka lisatud korrektuuri, kuigi M a n n i c h soovib arvestada korrektuurina  $+0,5\%$ . Selle meetodi andmed on keskmiselt  $1,7\%$  võrra kõrgemad farmakopöa andmetest ja neid resultate tuleks õigeteks pidada. Ei saa kuidagi pooldada meetodit, nagu seda on farmakopöa meetod, kus korrektuur on  $+3,5\%$ . See on igal juhul liiga suur parandus ja oluline meetodi puudus.

Kui M a n n i c h'i meetodil on leitud Winterfeld, Dörle ja R a u c h'i poolt puudusena, et morfiini määramisel oopiumist koos morfiin-eetriga sadenevad ka mõned kõrvalalkaloidid (eriti kodeiin), siis oopiumkontsentraadi puhul ei saa see kõne alla tulla, sest siin loksutatakse kõrvalalkaloidid välja enne dinitrokloorbensooli lisamist vastava orgaanilise lahustiga. Arvestades seda, tuleb kasutatud meetodeist eeldada M a n n i c h'i morfiinimääramise meetodit ja selle meetodiga saadud andmeid pidada vastuvõetavateks.

Mainitud meetodi heaks omaduseks on veel see, et sama lähteainehulgaga, millega määratakse morfiin, saab ka määrata kõrvalalkaloidid. Seega on saavutatud teimimisel materjali kokkuhoidu.

T a b e l n r. 6.

|                                              | P r e p a r a a d i n r. |       |       |       |       |
|----------------------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                              | 1.                       | 2.    | 3.    | 4.    | 5.    |
| Preparaadi hulk g-es                         | 27,7                     | 22,8  | 27,6  | 28,0  | 23,6  |
| Juurdelisatav morfiinhüdrokloriidi hulk g-es | 6,50                     | 5,93  | 5,72  | 4,10  | 4,66  |
| Valmispreparaati g-es                        | 34,20                    | 28,73 | 33,32 | 32,10 | 28,26 |
| Niiskus (väljaarvut.) %                      | 5,93                     | 6,05  | 4,67  | 4,07  | 5,49  |
| Hüdrokloriidi (väljaarvut.) %                | 9,68                     | 9,34  | 9,84  | 10,36 | 9,95  |
| Morfiin (väljaarvut.) %                      | 50,0                     | 50,0  | 50,0  | 50,0  | 50,0  |
| Kõrvalalkaloidid (väljaarvut.) %             | 21,96                    | 21,14 | 24,35 | 28,57 | 26,23 |
| Kokku määratavaid koostisaineid %-es         | 87,57                    | 86,53 | 88,86 | 93,00 | 91,67 |

Valmistatud preparaadid tuleksid morfiinhüdrokloriidiga viia  $50\%$  morfiini-sisaldusele. Selle juures tõuseks niiskuse sisaldus, kuid langeks kõrvalalkaloidide ja saastainete sisaldus. Alljärgnevas tabelis on väljaarvutuste põhjal antud andmed selle kohta, kui palju tuleks igale preparaadile lisada morfiinhüdrokloriidi ja missugustele omadustele vastaksid saadud preparaadid.

Eelolevas tabelis nr. 6 on morfiinhüdrokloriidi-hulga väljaarvutamiseks aluseks võetud valmistatud preparaatide morfiinisaldus M a n n i c h'i järgi.

Oopiumkontsentraadi standardimist praktiliselt käsitades tõuseb niiskuseprotsent rohkem, sest uhmris segamise juures võtab pulber enesele vähesel määral õhuniiskust juurde. Katsed näitasid, et niiskust tuleb juurde 2% ümber. Seepärast tuleb enne morfiinhüdrokloriidi lisamist tähele panna, et niiskusesisaldus ei oleks liiga kõrge, sest muidu võib kergesti juhtuda, et preparaat lõpuks sisaldab rohkem kui 9% niiskust. Ka ei saada täpselt 50%-st morfiinisaldust kätte, vaid see kõigub piirides 49—50%, kui lisati morfiinhüdrokloriidi niipalju, et väljaarvutuse põhjal peaks olema 50% veevaba morfiini. Ka see tuleb panna preparaadi vähesel niiskumise arvele ja katse veale.

Lõpuks on üldisema võrdluse saamiseks analüüsitud ka kaubanduses leiduvaid preparaate, nimelt kahte Pantoponi Hoffman La Roche proovi ja üht Pavopini proovi. Nende preparaatide teimimise andmed on alljärgnevas tabelis.

Tabel n r. 7.

Pantoponi ja Pavopini analüüsi andmed.

|                                        | Pantopon<br>(1) | Pantopon<br>(2) | Pavopin |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| N i i s k u s %                        | 6,45            | 10,83           | 9,54    |
| Hüdrokloriid %                         | 9,78            | 9,69            | 8,63    |
| Morfiin (Mannich) %                    | 49,62           | 49,33           | 50,10   |
| Kõrvalalkaloidid %                     | 21,67           | 19,22           | 25,37   |
| Kokku määratavaid koostis-<br>aineid % | 87,52           | 89,07           | 93,37   |

## S U M M A R Y.

## On opium extract and opium concentration.

Dr. pharm. U. Kuusik.

The general part of the dissertation is concerned with the literature on the preparation of opium extracts and opium concentrations and with questions regarding the assay of opium and opium preparations.

The special part of the dissertation is concerned with the various pharmacopoeial methods of preparing opium extract and opium concentration. It also deals with the extraction of the by-alkaloids from opium and from the opium preparations named. As regards the extraction of morphine three methods are compared: the ammonia method, the calcium oxide method (the international method and the Winterfeld, Dörle and Rauch method) and the Mannich method.

By means of tests it was found that in preparing opium extract the use of pure water in extracting opium was not sufficiently efficacious, since the functions of the resulting extract are mainly characterized by morphine. In order to get an extract that would contain the whole

opium alkaloid the extraction must be made with an acid addition. Thus, the yield of morphine in the extracts made according to the German pharmacopoeial method was 86,16—90,67 per cent, while the yield of the by-alkaloids amounted only to 73,47—75,50 per cent. The tests showed that the extraction of morphine is practically satisfactory also without the additional acid, but for the complete extraction of the by-alkaloids an acid reaction is necessary, the pH of which should be about 3.

In preparing the extract according to the Estonian pharmacopoeial method it was necessary to take 25 grams dilute (12,5 per cent) phosphoric acid instead of the 7 grams prescribed, in order to bring the acid reaction of the second extraction to about 3 pH. In the case of raw opium the yield of morphine amounted to 96,90 per cent and the yield of the by-alkaloids to 89,56 per cent. With opium especially rich in alkaloids still more phosphoric acid may be used. Thus, in the case of raw opium containing 14,16 per cent morphine 35 grams of phosphoric acid were used, whereupon the yield of morphine was 98,40 per cent and the yield of the by-alkaloids 96,99 per cent. Taking into account, however that the pharmacopoeial opium contains usually 10 per cent morphine, satisfactory results may also be obtained by using 25 grams phosphoric acid.

In preparing opium concentration according to the German pharmacopoea the following changes were made in the method:

1) The opium extraction was made with water and hydrochloric acid at room temperature, for it was found that heating on a water bath was inefficacious, since the latter procedure only raises the solubility of the extract matter not however the solubility of the alkaloids, for alkaloids dissolve well also at room temperature. The filtration of the solution, moreover, is rendered difficult if the opium has been heated on a water bath.

The separation of the extraction from the opium marc is better effected by filtration through a glass filter than by pressing.

2) After the extractions had been treated with albumen they were put on ice and left to stand for 24 hours, whereupon they were filtered in a cool place. In this way it was possible to get absolutely clear extractions which during several days showed no sign of any precipitation or change whatever.

3) The residue of alkaloids (1) was gathered into a glass filter and the filtration was effected by means of suction. In order to get a purer precipitate of alkaloids (1) it was washed in a mortar by mixing it with small quantities of water, whereupon it was gathered again into a glass filter. The washing was continued in the filter until the water became colourless. With a quantity of 100 grams opium 100—150 cm<sup>3</sup> water was used in the process.

4) A second addition of ether — according to prescription — to the phenol-chloroform solution produced another flaky precipitate which did not consist of alkaloids but of impurities. This precipitate must be removed by means of filtration before anything else can be done.

5) For shaking out the ether-chloroform-phenol solution it is better to use 25,10 and 10 cm<sup>3</sup> n-hydrochloric acid than 30,10 and 10 cm<sup>3</sup>, for

in the case of opium poorer in alkaloids it may happen that the alkaline precipitate is insufficient for neutralizing the acid.

6) When 25,10 and 10 cm<sup>3</sup> n-hydrochloric acid are used more alkaline precipitate (1) is left over in the case of opium rich in alkaloids, which it is difficult to dissolve in the prescribed quantity of alcohol, as it may crystallize during filtration. Therefore it is better to suspend the whole alkaline precipitate (1) in the acid solution (consisting of 25,10 and 10 cm<sup>3</sup> n-hydrochloric acid and water) leaving over about 1 gram of the precipitate (1). To the resulting mixture n-hydrochloric acid is then added until the congo-paper grows faintly blue, whereupon the solution is neutralized with the left-over alkaline precipitate (1). The alkaline precipitate (2) and (4) were treated with alcohol according to prescription.

7) It is impossible to regard the evaporation to dryness of the alkaline solutions on a water bath in the usual way as efficacious, for this requires at a temperature of 50—60° considerable time, especially when a larger quantity of the preparation is to be made, and thus there exists the possibility of oxidization, which is undesirable. For this reason the solutions must be gathered in a vacuum at a temperature not above 50°.

With the changes mentioned it was possible to get preparations containing only a small quantity of impurities.

The quantity of opium morphine used in the making of the preparation was determined according to the Estonian pharmacopoea and according to M a n n i c h. The content of morphine in the opium extract was determined after the Estonian pharmacopoeial method and after the method of W i n t e r f e l d, D ö r l e and R a u c h. In the latter method the following changes were made: Instead of calcium oxide calcium hydroxide was used. The crystallized morphine was gathered into a glass filter and then dissolved in methyl alcohol. After adding methyl-red and water it was titrated with 0,1 n-hydrochloric acid. The solution in methyl alcohol makes it possible to get a morphine solution free of calcium oxide. The tests showed that the ammonia method can be employed only in the case of preparations of a fixed content of morphine and by-alkaloids, otherwise no correct results can be obtained. Satisfactory results were obtained also by the W i n t e r f e l d, D ö r l e and R a u c h method.

In determining the opium concentrations the W i n t e r f e l d, D ö r l e and R a u c h method, the Estonian pharmacopoeial method and the M a n n i c h method were employed. In the latter method 22 grams of methyl alcohol were substituted for the prescribed 18 grams, and 0,6 gram chlordinitrobenzene was substituted for the prescribed 0,9 gram, for otherwise the latter crystallizes. Instead of chloroform-ether pure ether was used and the by-alkaloids were shaken out three times with it. In determining opium concentration better results were obtained by the M a n n i c h method than by the other methods. The M a n n i c h method is to be preferred also because it makes it possible to determine morphine as well as the by-alkaloids with the same quantity of opium concentration.

In determining the by-alkaloids of opium, the opium was first extracted with water at a temperature of  $50^{\circ}$ , and then with hydrochloric acid at room temperature. The content of extract matter in the extraction was thereupon determined in order to find out how much opium corresponds to a given quantity of extraction. The by-alkaloids were shaken out with ether after n-kalium hydroxide had been added. The tests showed that a purer alkaline residue was obtained by using ether than by using benzol and chloroformether, for the latter cause emulsions, and the precipitates of the by-alkaloids are, moreover richer in impurities. After shaking three times with ether practically all ether-soluble alkaloids were obtained.

In determining the by-alkaloids of opium extract and opium concentration, the by-alkaloids were in the same way shaken out with ether after n-kalium hydroxide had been added to their solution.

The by-alkaloids can be determined only gravimetrically, for the results obtained titrimetrically cannot be regarded as correct, since the average molecular weight of the alkaloids is variable and different in every kind of opium as well as in every opium preparation.