



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208911

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 20 12 71  
(21) (PV 8820-71)

(40) Zveřejněno 11 05 81

(45) Vydáno 01 11 82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 457/00  
C 07 D 519/02

(75)

Autor vynálezu

KRAJÍČEK ALOIS PhMr.,  
IMMR ADOLF,  
SPÁČIL JIŘÍ PhMr.,  
BERKA JAROSLAV PhMr., OPAVA,  
BERAN MILOŠ RNDr. CSc. a  
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

### (54) Způsob izolace alkaloidů z námele

Předmětem vynálezu je způsob izolace surového souhrnu alkaloidů polypeptidového typu a ergometrinu z námele, který umožňuje získat alkaloidy ve vysokém výtěžku a ve vysokém stupni čistoty.

Izolace biologicky účinných složek námele alkaloidů polypeptidového typu, označovaných jako alkaloidy ve vodě nerozpustné, a ergometrinu, označovaného jako alkaloid ve vodě rozpustný, je předmětem řady prací a patentů. Tyto práce jsou z největší části zaměřeny v první fázi izolace na získání více, nebo méně komplikovaných surových směsí řečených alkaloidů, které jsou pak, v další pracovní fázi, zpracovávány na jednotlivé čisté alkaloidy, resp. alkaloid. Nejvýhodnější způsob zpracování námele je pochopitelně takový, který, bez časové i materiálově náročného odtučňování drogy, dovoluje získat z ní, v maximálních výtěžcích, všechny terapeuticky cenné alkaloidy, a to, v první fázi práce, ve formě co nejčistších surových souhrnů, resp. surových alkaloidů. Tyto požadavky na izolaci alkaloidů z námele jsou nutně spojeny s použitím takového průmyslově snadno přístupného extrakčního činidla, nebo směsi rozpouštědel, ve kterém jsou námelové alkaloidy pokud možno dobře rozpustné, a ve kterém jsou současně neal-

kaloidní obsahové látky drogy rozpustné v míře co nejmenší.

Mezi nejčastěji užívaná extrakční činidla patří např. ether, methanol, aceton, chloroform, benzen, a další. Uvedená rozpouštědla mají buď schopnost značně selektivně vyjímat alkaloidy z námele, avšak rozpustnost alkaloidů v nich je relativně malá (např. ether), u dalších z nich jsou uvedené poměry obrácené (např. u methanolu, acetonu), což je rovněž s hlediska zpracování námele na jeho alkaloidy nevýhodné. Konečně některé z nich nutno odmítnout rovněž z důvodů zdravotních (benzen), nebo vysoké ceny (chloroform). Rozemletá droga před extrakcí je nejčastěji odtučňována, např. petroletherem, a pak upravována alkalisací, např. louhem sodným, uhličitánem sodným, nebo přidavkem kyseliny, např. kyseliny vinné.

Dle čl. patentu č. 85995 je způsob izolace alkaloidů námele v podobě surového souhrnu alkaloidů vyznačen tím, že k extrakci odtučněného nebo neodtučněného, zalkalisovaného námele se použije směsi etheru s polárními rozpouštědly, zejména s alkoholy, při čemž se této směsi použije buď samotné, nebo v kombinaci s o sobě známou, odděleně prováděnou extrakcí etherem. Nevýho-

dou použití např. směsí etheru s ethanolem k extrakci drogy je to, že z ether-alkoholického extraktu získaný surový souhrn alkaloidů polypeptidového typu je ve vysokém stupni znečištěn balastními látkami.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob extrakce námele, který dovoluje získat v ekonomicky výhodným výtěžku surový souhrn alkaloidů polypeptidového typu ve vysokém stupni čistoty, a rovněž ve vysokém výtěžku ve vodě rozpustný ergometrin, při čemž se jedná o postup průmyslově dobře použitelný.

Postup podle vynálezu spočívá v extrakci odtučněného nebo neodtučněného, rozemletého námele směsí etheru s ethanolem nasycenou vodou, výhodně za předložení vody, potřebné k nasycení k extrakci celkem použitého množství směsí etheru s ethanolem, do extrahované drogy, a to jak vody samotné, tak roztoku, nebo suspence anorganické alkálie ve stejném objemu vody, nebo suspence kyslíčnicku zinečnatého ve stejném objemu vody, načež se ze získaných extraktů vyjmou alkaloidy do vodného roztoku organické kyseliny a alkalizací uvolněné alkaloidy se zbaví event. tukových příměsí, např. petroletherem, a vodný matečný louh se zpracuje známým způsobem na další podíl alkaloidů ve vodě nerozpustných a na ergometrin.

Použití směsí etheru s 5–25 objemovými % ethanolu, výhodně s 10 % ethanolu, nasycených vodou umožňuje vyjmutí do roztoku jak basí alkaloidů (při použití vodného roztoku nebo suspence anorganických alkálií), tak také jejich solí, resp. směsí solí s basemi (při použití samotné vody). Použití kyslíčnicku zinečnatého při zmíněné extrakci je spojeno se zadržení velké části balastních látek v droze, a umožňuje tak získat zvláště vysokoprocenní souhrn alkaloidů ve vodě nerozpustných.

S hlediska kvality surového souhrnu alkaloidů polypeptidového typu umožňuje postup podle vynálezu získat např. z vysokoobsahového námele ergotaminového typu souhrn ve vodě nerozpustných alkaloidů, který je 80–93%ní (počítáno na ergotamin).

Použití vody při extrakci drogy způsobem podle vynálezu je zásadně důležité též pro výtěžek surového souhrnu alkaloidů polypeptidového typu. Tak např. při zcela stejně provedeném způsobu extrakce stejného, rozemletého námele ergotaminového typu směsí etheru s 10 % ethanolu v případě použití samotné vody, a stejně tak vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného, byl výtěžek 69%ní, bez užití vody, resp. pouze za přítomnosti vody obsažené ve zpracovávané droze (6 %), byl naproti tomu výtěžek pouze 47%ní, a za užití

suspence kyslíčnicku zinečnatého ve vodě (20 % váhových na užitou vodu) byl výtěžek asi 84%ní. V závislosti na počtu extrakcí, event. na době kontinuálně prováděné extrakce a množství užití směsí rozpouštědel, lze postupem dle vynálezu snadno dosáhnout výtěžku ekonomicky plně vyhovujícího.

Použití směsí etheru s ethanolem nasycených vodou umožňuje rovněž získání ergometrinu z drogy ve vysokém výtěžku. Ergometrin lze získat, spolu s dalším, malým podílem alkaloidů polypeptidového typu, z vodných matečných louhů po oddělení hlavního podílu posléze řečených alkaloidů, některým ze známých pracovních postupů, např. podle W. A. Jacobse a L. C. Craiga (Science 82, 16 (1935)).

#### Příklad provedení

Do 1,0 kg rozemletého, neodtučněného námele ergotaminového typu obsahujícího ca 6 % vody a 4,7 g alkaloidů (počítáno na ergotamin) byla vnesena suspence 50 g kyslíčnicku zinečnatého ve 250 ml vody. Směs byla intenzivně prohnětena a ponechána stát v klidu 2 hod. při teplotě místnosti. Pak byla směs přenesena do dělicí nálevky, přelita 2.500 ml směsí etheru s ethanolem (9 : 1 objemově) a po 9 hod. stání byl extrakt odpuštěn. K dalším čtyřem extrakcím bylo užitó vždy à 2.000 ml směsí etheru s ethanolem stejného složení jako výše uvedeno, každá extrakce trvala 9 hod. Ze spojených extraktů byly alkaloidy vyjmuty do 1% vodného roztoku kyseliny vinné, (vytřepáváno, až vodný podíl nedával již pozitivní reakci na námelové alkaloidy s činidlem dle Keller-Kiliana) spojené vodně kyselé extrakty byly zalkalisovány konc. vodným amoniakem a vyloučené base byly asi po 3 hod. stání odsáty, promyty malým množstvím chladné vody a vysušeny na vzduchu při teplotě místnosti, za vyloučení přímého světla. Byly získány 4,03 g téměř bezbarvého ergotaminového souhrnu, který sušením při 100 °C/266,6 Pa ubyl na váze o 3,3 %. Vysušený souhrn je 85–90%ní (počítáno na ergotamin). Dalšího zvýšení obsahu alkaloidů v souhrnu lze dosáhnout jeho odtučněním petroletherem, např. 1 hod. mícháním souhrnu s asi dvacetiásobkem váhy petroletheru a promytím odsátého produktu asi trojnásobkem téhož rozpouštědla.

Vodný matečný louh po alkaloidech ve vodě nerozpustných, získaný odsátím a promytím vyloučených basí, byl zpracován na další podíl alkaloidů polypeptidového typu a na ergometrin např. způsobem uvedeným v čl. patentu č. 85995.

Celkem bylo extrakcí vyjmutó z drogy ca 84 % v ní analyticky nalezených alkaloidů.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob izolace alkaloidů z námele vyznačující se tím, že se rozemletý, odtučněný nebo neodtučněný námel extrahuje vodou nasycenou směsí etheru

s 5 až 25 % obj. ethanolu, přičemž k nasycení extrakční směsí se používá buď samotné vody nebo vodného roztoku nebo vodné suspenze anorganické

ké alkálie nebo vodné suspenze kysličníku zinečnatého, výhodně předem zhomogenizované s extrahovaným námelem, z extraktu se alkaloidy vyjmou do vodného roztoku organické kyseliny a z tohoto

roztoku se alkalizací uvolní báze alkaloidů, které se po izolaci popř. odtuční, načež se zbývající matečný louh známým způsobem zpracuje na další podíl ve vodě nerozpustných alkaloidů a na ergometrin.