



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

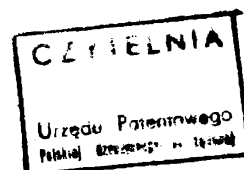
Zgłoszono: 86 09 03 (P. 261306)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 03 03

Opis patentowy opublikowano: 1990 05 31

Int. Cl.⁴ C07D 491/14



Twórcy wynalazku: Leon Jusiak, Edward Soczewiński, Jerzy Kuczyński,
Tadeusz Gersz, Andrzej Tumanowicz, Stefan Popiołek

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Lublin;
Wrocławskie Zakłady Zielarskie „Herbapol”,
Wrocław (Polska)

Sposób wyodrębniania chelidoniny i protopiny z korzenia glistnika

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania z korzenia glistnika zwanego też jaskółczym zielem alkaloidów protopiny i chelidoniny i krystalizacji ich: chelidoniny w postaci chlorowodorku, a protopiny w postaci wolnej zasady.

Chelidonina charakteryzuje się silnym i specyficznym działaniem fizjologicznym na organizm ludzki, w lecznictwie stosuje się ją w postaci tabletek oraz w preparacie Cynarhein. Protopina nie znalazła dotychczas zastosowania w lecznictwie, lecz badania w ostatnich latach wykazały, że wykazuje ona silne działanie farmakologiczne i w przygotowaniu jest preparat zawierający protopinę.

Sposób wyodrębniania chelidoniny w postaci chlorowodorku znany jest między innymi z opisu patentowego PRL nr 128 822. Według wymienionego sposobu surowiec zielarski ekstrahuje się wodnym roztworem kwasu octowego o stężeniu 0,1-2 m w temperaturze 20-60°C, po czym uzyskany kwaśny wyciąg wodny buforuje się do pH 3-5 stężonym wodorotlenkiem litowca i następnie chelidoninę ekstrahuje się selektywnym rozpuszczalnikiem organicznym, zwłaszcza chloroformem. Otrzymany ekstrakt podgęszcza się, pozostałość rozpuszcza się w niższym alkoholu i zadaje stężonym kwasem solnym lub gazowym chlorowodorem. Wytrącony osad będący surowym chlorowodorkiem chelidoniny oczyszcza się przez ogrzewanie z alkoholem ewentualnie przez rozpuszczenie w amoniaku oraz ponowne wytrącenie chlorowodorku.

Metoda otrzymywania protopiny znana między innymi z opisu patentowego PRL nr 136 290 polega na ekstrakcji surowca roślinnego wolnym lub zbuforowanym kwasem organicznym, reekstrakcji kwaśnego wyciągu chloroformem, odparowaniu chloroformu pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszczenie pozostałości, a następnie krystalizacji z określonej ilości alkoholu. Oddzielone kryształy protopiny ewentualnie poddaje się dalszemu oczyszczaniu.

Zasadniczą niedogodnością podanych metod jest możliwość wyodrębnienia tylko jednego z wymienionych alkaloidów, podczas gdy drugi tracony jest bezpowrotnie. Ponadto wydajność w obu metodach stanowi 60-80% zawartości alkaloidu w surowcu.

Wynalazek rozwiązuje zagadnienie izolacji obu wymienionych alkaloidów, to jest chelidoniny i protopiny z korzenia glistnika w jednym ciągu technologicznym oraz z wydajnością powyżej 90%.

Sposób według wynalazku polega na tym, że surowiec roślinny zgniata się w zgniataczu o rozstępie walców od 4-5 mm, po czym uzyskaną miazgę ekstrahuje się wodnym roztworem buforu o pH 4,2-4,8 zawierającym kwas octowy i octan sodu, w temperaturze 50-80°C, a następnie wyciąg wodny tłoczy się przez kolumnę wypełnioną chloroformem, przy czym ciecz tłoczy się od dołu kolumny przez sita rozpraszające do momentu uzyskania śladowych ilości alkaloidów w fazie wypływającej, co zazwyczaj staje się po przejściu 7-9 części objętościowych fazy wodnej na 1 część objętościową chloroformu. Fazę wodną po uzupełnieniu składników buforu, ewentualnie kieruje się do dalszej ekstrakcji, zaś fazę chloroformową odparowuje się do oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszcza się na gorąco w 90-96% etanolu w stosunku objętościowym najkorzystniej 1:4 i pozostawia na około 24 godziny w temperaturze 10-15°C do krystalizacji protopiny, którą korzystnie zapoczątkowuje się przez pocieranie szklanym lub porcelanowym prętem o ściany naczynia. Po odsączeniu wydzielonej protopiny, do otrzymanego przesączu wkrapla się bardzo powoli, przy ciągłym mieszaniu i pocieraniu ścian naczynia szklanym prętem, stężony kwas solny do otrzymania środowiska lekko kwaśnego, uwidaczniającego się zmianą barwy roztworu na kolor czerwono-pomarańczowy, po czym wydzielony chlorowodorek chelidoniny o wysokiej czystości oddziela się, przemycza i suszy w znany sposób.

Istotę wynalazku wyjaśnia bliżej poniższy przykład.

Przykład. 100 części wagowych korzenia glistnika poddano zgniataniu w zgniataczu o rozstępie walców 4,5 mm, a następnie macerowano i wyczerpywano przeciwpłądowo w temperaturze 70°C 1200 częściami objętościowymi ekstrahentu składającego się ze 1000 części kwasu octowego i 200 części octanu sodowego o stężeniach 0,25 molowych. Otrzymany wodny wyciąg tłoczono od dołu przy pomocy rozpraszającego sita przez kolumnę wypełnioną chloroformem używając na 1 część objętościową chloroformu 8 części objętościowych wyciągu.

Wyługowany wodny wyciąg, po uzupełnieniu składników buforu skierowano do dalszej ekstrakcji surowca, a przesączoną fazę chloroformową odparowano pod próżnią do pozostałości oleistej, którą następnie rozpuszczono na gorąco w 95% etanolu w stosunku 1 część wagowa pozostałości + 4 części objętościowe etanolu, ostudzone i zapoczątkowano krystalizację protopiny przez pocieranie ścian naczynia prętem szklanym, po czym pozostawiono na 24 godziny w temperaturze 12°C. Po odsączeniu protopiny, do przesączu przy ciągłym mieszaniu i pocieraniu ścian naczynia prętem szklanym, dodano powoli stężony kwas solny do momentu aż roztwór zabarwił się na kolor czerwono-pomarańczowy. Po kilku godzinach wykrystalizowany chlorowodorek chelidoniny odsączono, przemycza etanolem i wysuszono.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wyodrębniania chelidoniny i protopiny z korzenia glistnika przez ekstrakcję surowca roślinnego ekstrahentem octanowym, **znamienny tym**, że surowiec roślinny zgniata się w zgniataczu o rozstępie walców 4-5 mm, po czym uzyskaną miazgę ekstrahuje się wodnym roztworem buforu o pH 4,2-4,8 w temperaturze 50-80°C, a następnie wyciąg wodny tłoczy się przez kolumnę wypełnioną chloroformem, przy czym roztwór wodny tłoczy się od dołu kolumny przez sita rozpraszającego do momentu uzyskania śladowych ilości alkaloidów w fazie wypływającej, następnie fazę wodną po uzupełnieniu składników buforu, ewentualnie kieruje się do dalszej ekstrakcji, zaś fazę chloroformową odparowuje się do oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się na gorąco w 90-96% etanolu w stosunku objętościowym najkorzystniej 1:4 i pozostawia na około 24 godziny w temperaturze 10-15°C do krystalizacji protopiny, którą ewentualnie zapoczątkowuje się przez pocieranie szklanym lub porcelanowym prętem o ściany naczynia, po czym po oddzieleniu protopiny do przesączu wkrapla się bardzo powoli, przy ciągłym mieszaniu stężony kwas solny do otrzymania środowiska lekko kwaśnego, co uwidacznia się zmianą barwy roztworu na kolor czerwono-pomarańczowy i wykrystalizowany chlorowodorek chelidoniny o wysokiej czystości oddziela się, przemycza i suszy w znany sposób.