

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 136 290

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 82 01 28 (P. 234 888)

Pierwszeństwo: —

Zgłoszenie ogłoszono: 84 05 21

Opis patentowy opublikowano: 1987 09 30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07D 453/00
A61K 31/49

Twórcy wynalazku: Leon Jusiak, Edward Soczewiński, Maksymilian Ciesielski

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Lublin (Polska)

SPOSÓB WYODRĘBNIANIA PROTOPINY Z KORZENIA GLISTNIKA

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania z korzenia glistnika zwanego też jaskółczym zieleń (Chelidonium Majus) alkaloidu protopiny i krystalizacji go w postaci wolnej zasady.

Protopina jest to drugi po chelidoninie alkaloid pod względem ilościowym, występującym w korzeniu glistnika. Spotyka się ją też w niewielkich ilościach w wielu innych roślinach rodziny makuwatek (Papaveraceae). Pod względem budowy chemicznej jest trzeciorzędową zasadą, która pod wpływem kwasów mineralnych przechodzi w dość silną czwartorzędową zasadę. Ze względu na specyficzną i unikalną strukturę chemiczną alkaloidy tej grupy nazywa się grupą protopiny.

Protopina odznacza się silnym i specyficznym działaniem na organizm ludzki - przypomina w działaniu morfinę, znosi ból, wykazuje własności kuraryzujące. Obraz farmakologicznego działania jest niepełny ze względu na dotychczasowe trudności w otrzymywaniu protopiny i przeprowadzeniu dokładniejszych badań.

W literaturze fachowej brak jest dokładnych danych dotyczących otrzymywania protopiny. Niewielkie jej ilości otrzymywano według przeszło stuletniej metody Stasa-Otto drogą ekstrakcji surowca roślinnego metanolem, zagęszczeniu otrzymanego wyciągu a następnie przez wielokrotne rozpuszczanie w kwasach, wytrącanie zasadami i selektywne krystalizowanie z odpowiednich rozpuszczalników organicznych. Proces był pracochłonny i mało wydajny.

Opisane niedogodności zostały wyeliminowane w sposobie według wynalazku, przez ekstrakcję surowca roślinnego rozcieńczonymi roztworami kwasów organicznych, w podwyższonej temperaturze, reekstrakcję alkaloidów z otrzymanej kwaśnej fazy wodnej chloroformem i następnie izolację protopiny przez rozpuszczenie pozostałości po odparowaniu chloroformu w niższym alkoholu i krystalizację.

Sposób według wynalazku polega na tym, że rozdrobniony surowiec roślinny ekstrahuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wolnego lub zbuforowanego kwasu organicznego zwłaszcza wino-

wego, cytrynowego, szczawiowego, a najkorzystniej octowego o stężeniu od 0,01 do 3 moli w przeliczeniu na anion kwasowy, w temperaturze 30 - 60°C, a następnie otrzymany kwaśny wyciąg ekstrahuje się chloroformem, korzystnie przez przeciwprądowe kontaktowanie się. Uzyskaną fazę chloroformową zawierającą zespół alkaloidowy glistnika odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się na gorąco w niższych alkoholach, korzystnie w metanolu, stosując na jedną część suchej pozostałości 3 - 7 części, korzystnie 4 części, metanolu, po czym roztwór pozostawia się do krystalizacji. Oddzielone kryształy protopiny ewentualnie oczyszcza się albo przez rozpuszczenie na gorąco w rozcieńczonych wodnych roztworach kwasów organicznych, dodanie węgla aktywnego i po odsączeniu, zobojętnienie przesącza amoniakiem do pH 6,5 - 7,5, oddzielenie wydzielonego osadu przez odsączenie pod próżnią, przemycie wodą i wysuszenie lub przez rozpuszczenie w chloroformie w ilości na jedną część objętościową osadu 2 - 3 części objętościowe chloroformu, odparowanie i krystalizację z metanolu, przy czym metanol wprowadza się w ilości około 3 części objętościowych w stosunku do pozostałości, w końcowym etapie odparowywania chloroformu z chwilą pojawienia się osadu.

Jak stwierdzono, wprowadzenie metanolu w tym etapie krystalizacji powoduje powstawanie drobnokrystalicznego osadu wolnej protopiny o wysokiej czystości.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się dużą prostotą, jest bardzo wydajny i tani. Istotę wynalazku wyjaśnia bliżej poniższy przykład:

P r z y k ł a d: Sto części wagowych rozdrobnionego korzenia glistnika maceruje się a następnie wyczerpuje przeciwprądowo w temperaturze 40°C 800 częściami objętościowymi wodnego ekstrahentu otrzymanego przez zmieszanie 80 części octanu sodowego i 720 części kwasu octowego o stężeniach 0,25 molowych. Przesączone, połączone wyciągi wodne kontaktuje się przeciwprądowo z chloroformem w ilości 10 części fazy wodnej + 6 części chloroformu objętościowo. Chloroform odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza na gorąco w metanolu w ilości 4 części metanolu na 1 część pozostałości i pozostawia się na okres 24 godzin w temperaturze 15°C. Wydzieloną protopinę odsącza się pod próżnią, przemycia metanolem i poddaje się oczyszczeniu dwoma sposobami: osad dzieli się na dwie części i jedną część rozpuszcza się na gorąco w rozcieńczonym kwasie cytrynowym, dodaje węgla aktywnego i po przesączeniu zobojętnia amoniakiem do pH 7 po czym wydzielony osad wolnej protopiny odsącza się pod próżnią, przemycia wodą do zaniku reakcji na amoniak i suszy otrzymując protopinę w postaci białego bardzo drobno krystalicznego pylistego proszku; drugą część osadu rozpuszcza się w trzech częściach chloroformu, powoli odparowuje i w momencie gdy zaczyna wydzielać się osad natychmiast rozcieńcza się pozostałość metanolem w ilości 3 części metanolu na 1 część pobranej protopiny i pozostawia do krystalizacji na okres 24 godzin, następnie odsącza się, przemycia metanolem i suszy. Otrzymuje się w ten sposób gruboziarnisty, biały osad wolnej protopiny.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wyodrębniania protopiny z korzenia glistnika, z n a m i e n n y t y m, że rozdrobniony surowiec roślinny ekstrahuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wolnego lub zbuforowanego kwasu organicznego, zwłaszcza winowego, cytrynowego, szczawiowego, a najkorzystniej octowego o stężeniu od 0,01 do 3 moli w przeliczeniu na anion kwasowy, w temperaturze 30 - 60°C, następnie otrzymany kwaśny wyciąg ekstrahuje się chloroformem korzystnie przez przeciwprądowe kontaktowanie się, uzyskaną fazę chloroformową zawierającą zespół alkaloidów glistnika odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się na gorąco w niższych alkoholach, korzystnie w metanolu, stosując na jedną część suchej pozostałości 3 - 7 części, korzystnie 4 części, metanolu, po czym roztwór pozostawia się do krystalizacji, a następnie oddzielone kryształy protopiny ewentualnie oczyszcza się, albo przez rozpuszczenie na gorąco w rozcieńczonych wodnych roztworach kwasów organicznych dodanie węgla aktywnego i po odsączeniu zobojętnienie przesącza amoniakiem do pH 6,5 - 7,5,

oddzielenie wydzielonego osadu przez odsączenie pod próżnią, przemycie wodą i wysuszenie, albo przez rozpuszczenie w 2 - 3 częściach objętościowych chloroformu, odparowanie i krystalizację z metanolu, przy czym metanol wprowadza się w ilości około 3 części objętościowych w stosunku do pozostałości, w końcowym etapie odparowywania chloroformu, z chwilą pojawienia się osadu.