



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.03.75 (P. 178990)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1978

MKP A61k 27/14

Int. Cl.² A61K 31/46

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Twórcy wynalazku: Leon Jusiak, Edward Soczewiński, Wanda Dębska,
Jerzy Lutomski, Tadeusz Żaba

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Lublin (Polska)

Sposób otrzymywania mieszaniny alkaloidów z surowców roślinnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania mieszanin alkaloidów z surowców roślinnych.

Rośliny zawierające alkaloidy dostarczają takich cennych związków jak: atropina, skopolamina, morfina, kodeina, chelidonina, ergotamina i inne.

Stosowane sposoby otrzymywania alkaloidów z surowców roślinnych są bardzo uciążliwe i pracochłonne. Powodem tego jest przede wszystkim obecność w roślinach licznych substancji balastowych ekstrahujących się z alkaloidami, oraz często zła rozpuszczalność alkaloidów i ich związków. Wpływa to na długi czas ekstrakcji przy zużyciu dużej ilości rozpuszczalników, oraz na konieczność wielokrotnego wytrącania i rekryształizacji alkaloidów w celu usunięcia związków balastowych.

Znane i stosowane sposoby otrzymywania alkaloidów z materiałów roślinnych polegają na wielokrotnej ekstrakcji surowca roślinnego alkoholem: metanolem lub etanolem, względnie alkoholami rozcieńczonymi wodą i zawierającymi kwasy organiczne jak cytrynowy i winowy, względnie ekstrakcję wodnymi roztworami kwasów mineralnych przede wszystkim siarkowego lub organicznych zwłaszcza winowego i cytrynowego. W efekcie otrzymuje się kwaśny wodny wyciąg zawierający sole alkaloidowe i liczne substancje balastowe jak fitosterole, flawonoidy, woski, tłuszcze, chlorofil i produkty rozkładu jego itd. Wy-

2

ciąg ten alkalizuje się, a uwolnione alkaloidy ekstrahuje odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą. Z rozpuszczalników organicznych ponownie wyciąga się alkaloidy wodnymi roztworami kwasów i proces ten powtarza się wielokrotnie aż do uwolnienia wyciągu od substancji balastowych.

Szczególnie utrudnia ekstrakcję alkaloidów stosowane środowisko zasadowe konieczne do ich uwolnienia, ponieważ powoduje powstawanie związków powierzchniowo czynnych tworzących trwałe emulsje i w znacznym stopniu utrudniające rozdział faz i zwiększające zanieczyszczenie ekstraktu. Środowisko zasadowe w wielu przypadkach powoduje również rozkład alkaloidów, co dodatkowo obniża wydajność metody i zanieczyszcza otrzymywany wyciąg.

Stosowane dotychczas w procesach ekstrakcji kwasy nieorganiczne i organiczne na przykład winowy znany między innymi z opisu patentowego 83114, z powodu higroskopijnego charakteru nie pozwalają na ekstrakcję soli alkaloidowych względnie ich kompleksów z roztworów kwaśnych lub częściowo zobojętnionych, zwykłymi rozpuszczalnikami organicznymi.

Opisanych niedogodności nie posiada sposób według wynalazku, który umożliwia ekstrakcję alkaloidów wprost z wodnego ekstraktu kwaśnego, korzystnie po częściowym zbuforowaniu do pH za-

leżnego od zasadowości alkaloidów, oraz rodzaju odczynnika jonowo-asocjacyjnego.

Istota sposobu polega na dodawaniu do rozpuszczalnika organicznego stosowanego jako ekstrahent hydrofobowych kwasów organicznych nierozpuszczalnych w wodzie takich jak wyższe kwasy tłuszczowe, karboksylowe, kwasy aromatyczne, kwasy sulfonowe, oraz kwasy alkilortofosforowe. Kwasy te zwane także ciekłymi jonitami lub przeciwnami stanowią odczynniki jonowo-asocjacyjne tworzące z alkaloidami pary jonowe i bardziej złożone addukty dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych a źle w wodzie.

Jak stwierdzono, ciekłe wymiennicze jonowe dzięki tworzeniu par jonowych wielokrotnie zwiększają rozpuszczalność alkaloidów w tych rozpuszczalnikach umożliwiając w ten sposób proces ekstrakcji z kwaśnej fazy wodnej. Utworzone pary jonowe można łatwo rozłożyć, gdyż proces ten ma charakter odwracalny.

Sposób według wynalazku polega na zalaniu rozdrobnionego surowca roślinnego wodnym około 0,1 molowym roztworem kwasu, najlepiej organicznego (cytrynowego, winowego itp.) i następnie reekstrakcji alkaloidów z kwaśnej odpowiednio zbuforowanej fazy wodnej, znanymi rozpuszczalnikami organicznymi takimi jak na przykład benzen, chloroform, dwuchloroetan zawierającymi odczynniki jonowo-asocjacyjne w ilości od 3 do 50% wagowych w stosunku do użytego rozpuszczalnika. Rodzaj zastosowanego odczynnika jonowo-asocjacyjnego, oraz kwasu reekstrahującego zależny jest od fizykochemicznych właściwości alkaloidów występujących w surowcu.

Sposób według wynalazku pozwala na zmniejszenie ilości wymaganych operacji technologicznych do czterech przy znacznym skróceniu czasu i zmniejszeniu objętości rozpuszczalników. Reekstrakcja z kwaśnej fazy wodnej zapobiega tworzeniu się emulsji i do fazy jonitowej przedostają się tylko alkaloidy ze śladami substancji balastowych. Jak stwierdzono praktycznie, opisanym sposobem można uzyskać 95% zespołu alkaloidowego występującego w roślinie co daje zwiększenie wydajności w stosunku do stosowanych metod.

Przykład I. 1 część wagową korzenia glistnika (*Chelidonium Majus*) zawierającego około 2% zespołu alkaloidowego maceruje się i wyczerpuje 0,1 molowym wodnym roztworem kwasu cytrynowego lub winowego. Otrzymany kwaśny wyciąg buforuje się do pH 2,2—2,4 (wg skali Brittona lub McIlvainea) i zawarte w nim alkaloidy ekstrahuje się 1 molowym kwasem dwuizooktyloortofosforowym w benzenie. Do ekstrakcji 100

objętości kwaśnego wyciągu wodnego zużywa się około 3 objętości benzenowego roztworu co stanowi niewielki stechiometryczny nadmiar odczynnika jonowo-asocjacyjnego w stosunku do ilości alkaloidów. Z wyciągu jonitowego reekstrahuje się alkaloidy 4 normalnym kwasem solnym. Otrzymuje się osad i stężony niewytrącony roztwór chlorowodoroków alkaloidów, które przekryształizowuje się w znany sposób z etanolu. Wydajność około 95%.

Przykład II. 1 część wagową rozdrobnionych liści boldo (*Peumus Boldus*) zawierających około 0,25% zespołu alkaloidowego maceruje się i wyczerpuje 0,1 molowym wodnym roztworem kwasu cytrynowego. Otrzymany wodny wyciąg buforuje się do pH 2,6—2,7 i zawarte w nim alkaloidy ekstrahuje się nasyconym (około 0,2 molowym) roztworem kwasu salicylowego w chloroformie. Stosunek fazy chloroformowej do wodnej jak 1:10. Alkaloidy zawarte w fazie chloroformowej reekstrahuje się około 2 n kwasem solnym. Wydajność około 88%.

Przykład III. Rozdrobnione liście barwinka (*Vinca Minor*) maceruje się i wyczerpuje 0,1 molowym kwasem winowym. Otrzymany kwaśny wyciąg buforuje się do pH 3,6—3,8 a zawarte w nim alkaloidy ekstrahuje się 1 molowym roztworem kwasu olejowego w chloroformie. Stosunek fazy chloroformowej do wodnej jak 2:10. Reekstrakcję alkaloidów z fazy chloroformowej dokonuje się 2n roztworem kwasu solnego. Wydajność około 90%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania mieszaniny alkaloidów z surowców roślinnych przez ekstrakcję rozpuszczalnikami, reekstrakcję, wytrącanie i krystalizację, **znamienny tym**, że surowiec roślinny zadaje się wodnym roztworem kwasu korzystnie organicznego o stężeniu 0,1 mola, a następnie z otrzymanego wodnego, korzystnie zbuforowanego, kwaśnego wyciągu ekstrahuje się alkaloidy ciekłymi wymiennicami jonowymi rozpuszczonymi w rozpuszczalnikach organicznych nie mieszających się z wodą, po czym wydziela się mieszaninę alkaloidów przez reekstrakcję za pomocą wodnych roztworów kwasów mineralnych lub organicznych i następnie krystalizuje.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ciekłe wymiennicze jonowe stosuje się wyższe kwasy tłuszczowe, karboksylowe kwasy aromatyczne, kwasy sulfonowe, oraz kwasy alkilortofosforowe, które tworzą z alkaloidami pary jonowe lub bardziej złożone addukty o charakterze odwracalnych kompleksów.