



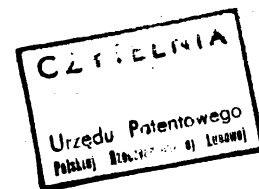
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 79 05 11 (P. 215542)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 80 12 01

Opis patentowy opublikowano: 1986 02 10



Int. Cl.³

C07D 451/02
A61K 31/46

Twórcy wynalazku: Piotr Żurawski, Piotr Górecki, Włodzimierz Skrzypczak, Maksymilian Ciesielski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

**Sposób otrzymywania zespołu alkaloidów hioscyjamina/atropina
z wyciągów roślinnych zawierających alkaloidy tropanowe,
zwłaszcza z wyciągów pozbawionych częściowo skopolaminy**

2

Dziedzina techniki. Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania czystego, krystalicznego zespołu alkaloidów, w skład którego wchodzi hioscyjamina i atropina z wyciągów roślinnych zawierających alkaloidy tropanowe, zwłaszcza z wyciągów pozbawionych już uprzednio skopolaminy. Wyizolowany zespół ma znaczenie lecznicze i może być stosowany zamiast Extractum Belladonnae siccum jako lek o działaniu spazmolitycznym, a także jako produkt wyjściowy do produkcji atropiny i siarczanu atropiny.

Stan techniki. Znane są sposoby izolacji alkaloidów tropanowych i ich zespółów z wyciągów roślinnych zawierających alkaloidy tropanowe (polski opis patentowy nr 79 061 i 87 677, Schwyzer — Die Fabrikation pharmazeutischer und chemisch-technischer Produkte, Springer—Verlag 1975 r. str. 292, Lutomski J., Małek B. — Technologia leku roślinnego, PZWL 1973 r. str. 128). Sposoby te polegają na uwolnieniu zasad alkaloidowych związanych w roślinie w postaci soli najczęściej z kwasami organicznymi przez wytrącenie ich przy pomocy amoniaku lub węglanów metali alkalicznych. Uwolnione zasady oczyszcza się przez ponowne przeprowadzenie w rozpuszczalne sole (octany, winiany, mrówczany, siarczany), po czym z roztworów tych soli ponownie wytrąca się wolne zasady amoniakiem lub węglanami alkaliów, a następnie uwolnione zasady przeprowadza do rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą (cztero-

1

chlerek węgla, dwuchlorek etylu, trójchloroetylen, chloroform, eter etylowy). Z roztworów w rozpuszczalnikach organicznych ponownie ekstrahuje się alkaloidy kwasami, a następnie po alkalizacji znów przeprowadza do rozpuszczalników organicznych.

Kilkakrotna ekstrakcja alkaloidów w postaci zasad i soli ma na celu usunięcie zanieczyszczeń, zwłaszcza tych, które zmniejszają napięcie powierzchniowe, a tym samym powodują powstawanie niepożądanych emulsji. Wadą tych sposobów utrudniającą i przedłużającą prowadzenie procesu oczyszczania na drodze ekstrakcji jest tworzenie się silnych emulsji, które jeszcze zwiększają się wskutek wydzielania znacznych ilości dwutlenku węgla w przypadku użycia do alkalizowania węglanów metali alkalicznych.

Nieoczekiwanie okazało się, że przy zastosowaniu do alkalizowania wodorotlenków metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych nie tworzą się emulsje przy ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi. Nie zmienia to wprawdzie ogólnej wydajności procesu, ale ułatwia go i przyspiesza jego przebieg. Stwierdzono również, że przy użyciu wodorotlenków metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych nawet przy stężeniu 15% nie zachodzi niepożądany proces zmydlania alkaloidów.

Według znanych sposobów uzyskane na drodze ekstrakcji surowe alkaloidy kilkakrotnie krystalizuje się z takich rozpuszczalników jak alkohol metylowy, alkohol etylowy z ewentualnym udziałem

eteru etylowego lub acetonu, benzen (którego dyskwalifikuje ostatnio stwierdzona kancerogenność).

Po przeprowadzeniu szeregu porównawczych prób z zastosowaniem różnych rozpuszczalników do krystalizacji stwierdzono nieoczekiwanie, że już po pierwszej krystalizacji z wybitnie polarnych rozpuszczalników takich jak nitrometan lub acetonitryl, uzyskuje się czysty produkt, wolny od skopolaminy, która z tych rozpuszczalników nie krystalizuje.

Istota wynalazku i skutki techniczne. Sposób według wynalazku polega na oczyszczeniu otrzymanego w znany sposób wyciągu roślinnego zawierającego alkaloidy tropanowe, zwłaszcza wyciągu pozbawionego już częściowo skopolaminy, od przeważającej ilości zanieczyszczeń i balastów przez wymieszanie z wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, wyekstrahowaniu alkaloidów rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, a następnie po odpędzeniu rozpuszczalnika na wykryształizowaniu zespołu alkaloidów z nitrometanu lub acetonitrylu.

Wyciągi zawierające jako rozpuszczalnik wodę lub rozpuszczalniki organiczne nie mieszające się z wodą nie wymagają wstępnego przygotowania, natomiast wyciągi zawierające rozpuszczalniki organiczne mieszające się z wodą wymagają usunięcia przeważającej ilości rozpuszczalnika na drodze destylacji, przy czym uwolniony od hydrofilnego rozpuszczalnika wyciąg miesza się z wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, ekstrahuje z niego alkaloidy rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, a następnie po odpędzeniu rozpuszczalnika krystalizuje się czysty zespół alkaloidów z nitrometanu lub acetonitrylu.

Sposób według wynalazku eliminując uciążliwe i pracochłonne zabiegi stosowane w metodach opisanych w literaturze pozwala przy pomocy jednej operacji, to jest traktowaniu wyciągu wodnym roztworem wodorotlenku metalu lub metalu ziem alkalicznych o stężeniu 5–15% pozbyć się przeważającej ilości towarzyszących zanieczyszczeń i przez to uzyskać wyciąg oczyszczony. Z kolei z tego wyciągu w wyniku krystalizacji z nitrometanu lub acetonitrylu otrzymuje się wolny od zanieczyszczeń i innych alkaloidów czysty zespół hioscyjamina/atropina, chromatograficznie jednoplamowy.

Sposób według wynalazku objaśniają bliżej, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady:

Przykład I. 100 g wyciągu z korzenia pokrzyki, sporządzonego według FP IV około siedemdziesięcioprocentowym etanolem rozcieńcza się 100 ml wody, oddestylowuje 100 ml, a do pozostałości po destylacji dodaje się 10 ml dziesięcioprocentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym ekstrahuje się trzykrotnie równą ilością objętościową chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe przemycywa się dwukrotnie wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodu, po czym odpędza całkowicie chloroform uzyskując tak zwany oczyszczony wyciąg. Produkt krystalizuje się dwukrotnie z nitrometanu uzyskując krystaliczny zes-

pół hioscyjamina/atropina, chromatograficznie jednoplamowy.

Przykład II. 10 g wodnego wyciągu z korzenia pokrzyki sporządzonego przy pomocy jedno-procentowego roztworu kwasu siarkowego alkalinizuje się 20 ml dziesięcioprocentowego wodnego roztworu wodorotlenku potasu, przy czym niezwłocznie ekstrahuje się trzykrotnie po 100 ml chloroformem uzyskując chloroformowy wyciąg oczyszczony. Po dwukrotnym przemyciu roztworu chloroformowego wodą, suszy się go bezwodnym siarczanem sodu, odpędza całkowicie chloroform a otrzymany wyciąg krystalizuje się dwukrotnie z nitrometanu. Krystaliczny zespół hioscyjamina/atropina jest chromatograficznie jednoplamowy.

Przykład III. 100 ml chloroformowego wyciągu pozbawionego uprzednio przeważającej ilości skopolaminy, sporządzonego z bielunia indiańskiego miesza się z pięćdziesięcioma mililitrami dziesięcioprocentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, następnie po rozdzieleniu się warstw, warstwę chloroformową wymywa się dwa razy po 50 ml wodą, osusza się 30 g bezwodnego siarczanu sodu, a na koniec oddestylowuje całkowicie chloroform. Wyciąg oczyszczony krystalizuje się dwukrotnie z nitrometanu uzyskując czyste, jednoplamowe kryształy zespołu hioscyjamina/atropina.

Przykład IV. 100 g wyciągu z korzenia pokrzyki sporządzonego według FP IV około siedemdziesięcioprocentowym etanolem rozcieńcza się 100 ml wody, a do pozostałości po destylacji dodaje się 50 ml wody wapiennej zawierającej nie mniej niż 0,15% wodorotlenku wapniowego, po czym ekstrahuje się trzykrotnie równą objętościowo ilością chlorku metylenu. Połączone roztwory chlorku metylenu przemycywa się dwukrotnie wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodu, po czym odpędza całkowicie chlorek metylenu, uzyskując oczyszczony wyciąg. Produkt krystalizuje się dwukrotnie z acetonitrylu uzyskując krystaliczny zespół hioscyjamina/atropina, chromatograficznie jednoplamowy.

Doświadczalnie stwierdzono prowadząc dla porównania proces krystalizacji czystego zespołu alkaloidów hioscyjamina/atropina przy pomocy rozpuszczalników podanych w znanych sposobach, że nitrometan i acetonitryl są selektywnymi rozpuszczalnikami dla tego zespołu i gwarantują szybką i łatwą krystalizację wymienionych alkaloidów z suchego wyciągu. Rozpuszczalniki te umożliwiają uzyskanie krystalicznego zespołu cytowanych alkaloidów wolnego nawet od śladów skopolaminy już po jednorazowej krystalizacji.

Stwierdzono także, że zastosowanie roztworu wodorotlenków metali alkalicznych lub ziem alkalicznych zamiast amoniaku daje wyciąg w o wiele większym stopniu pozbawiony substancji balastowych, co eliminuje konieczność dodatkowego oczyszczania oraz nie powoduje powstawania długo utrzymujących się emulsji przy dalszej ekstrakcji rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą.

Porównując wydajność przedmiotowego procesu ze znanymi sposobami stwierdzono, że sposób według wynalazku dał już po dwukrotnej krystalizacji

około 75% wydajności teoretycznej czystego krystalicznego produktu, a po podgęszczeniu ługów uzyskano dalsze 15%. Jest to efekt wybitnie korzystny w porównaniu z dotychczasowymi sposobami krystalizacji z alkoholu metylowego lub etylowego z dodatkiem eteru etylowego lub acetonu działającymi wytrącająco, przy czym wytrącone osady wymagały dalszej krystalizacji z alkoholi, co powodowało powstanie bardzo dużej ilości ługów pokrystalizacyjnych, a uzyskany efekt nie przekraczał 85% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania krystalicznego zespołu alkaloidów hioscyamina/atropina z wyciągów roślin-

nych zawierających alkaloidy tropanowe, zwłaszcza z wyciągów pozbawionych częściowo skopolaminy przez mieszanie wyciągów roślinnych z wodnym roztworem substancji alkalizujących, ekstrakcję alkaloidów rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, usunięcie rozpuszczalnika z otrzymanego ekstraktu i krystalizację zespołu alkaloidów, **znamienny tym**, że wyciąg roślinny po ewentualnym rozcieńczeniu wodą i ewentualnym usunięciu przez 10 destylację rozpuszczalnika organicznego alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i/lub metalu ziem alkalicznych, a następnie ekstrahuje się rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą i po całkowitym usunięciu rozpuszczalnika suchy ekstrakt poddaje się krystalizacji z nitrometanu lub acetonitrylu.