

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

142.407. SZÁM.

12 p, 11–17. — OSZTÁLY. — GO—229. ALAPSZÁM.

## Eljárás vízben jól oldódó, tiszta, fiziológiailag aktív anyarozs-alkaloidák előállítására

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R. T. Budapest, mint a Gyógyszeripari Kutató Intézet, Budapest, jogutóda.

Feltalálók: dr. Molnár István gyógyszerész, Budapest, 70% és Sz. Reitzer Sarolta vegyész, Budapest, 30%.

A bejelentés napja: 1952. május 29.

Az anyarozs-alkaloidák gyógyászati jelentőségét már régóta felismerték és a drogot, valamint hatóanyagait kiterjedten alkalmazták. — A balraforogató, fiziológiailag aktív anyarozs-alkaloidák elkülönítése fokozott mértékben lehetővé tette azok széleskörű alkalmazását a nőgyógyászatban és szülészetben, a legmegfelelőbb adagolásban.

Igen nagy jelentőségre tett szert a fiziológiailag aktív, vízben bázis alakjában is jól oldódó (1:100) alkaloida, melyet különböző szerzők ergobasin, ergonovin, ergotocin, ergometrin néven említenek az irodalomban.

Előállítására több eljárás vált ismeretessé, amelyek közül a legfontosabbakat a 115.025. sz. magyar, a 2,156.242. és a 2,120.635 sz. amerikai, a 445.325 sz. angol és a 125.938 sz. magyar szabadalmi leírások ismertetik.

A 115.025. sz. magyar szabadalom szerint a vízben jól oldódó alkaloidát a többi alkaloidától oly módon különítjük el, hogy a vízben rosszul oldódó alkaloidákat is tartalmazó alkaloida keveréket először vízzel kimerítően kivonatoljuk, majd a vizes oldatot — amely aránylag csekély mennyiségű vízben rosszul oldódó (ergotamin-típusú) alkaloidát is tartalmaz — kloroformmal kimerítő kivonatolásnak vetjük alá. Az így nyert nagytérfogatú oldatot a lehető legkisebbre szűkítjük be, mire a kloroformban viszonylag rosszul oldódó ergobasin-bázis kristályos ergobasin-kloroform kettős vegyület alakjában válik ki.

Az említett amerikai szabadalmi leírások ugyancsak oldószeres kivonatolási eljárást ismertetnek. A szabadalmi leírások szerint a vízoldható alkaloidát nagyobb térfogatú szerves oldószerbe rázzák át, miután előzőleg a vízben rosszul oldódó alkaloidákat alkaloida reagensek segítségével tökéletesen el-távolították a vizes oldatból.

Ezen ismert eljárások hátránya, hogy a vízoldható alkaloida kivonatolására — vizes oldatából — nagymennyiségű oldószeret kénytelenek alkalmazni, mivel a leírásokban megnevezett oldószeresek a víz-

oldható alkaloidának (a továbbiakban ergometrin) legalább olyan rossz oldószerrei, mint a víz. A legelőnyösebbnek nevezett klórozott oldószerben, a kloroformban, pl. az ergometrin 1:5000 arányban oldódik. A 2,156.242 sz. amerikai szabadalom említi, hogy ezen a hátrányon 5–20% alacsony szénatom-számú alkohol hozzáadása útján lehet segíteni, ami azonban egyéb szempontokból nem előnyös. Így pl. az alkaloida fotokémiai bomlását gyorsítja, megnehezíti továbbá az ergometrin visszarázását vízbe, vagy leválasztását a szerves oldószerből egyszerűen szerves oldószeresekben oldott ásványi, vagy szerves savak hozzáadása útján. — Ugyane leírás az oldószeresek közül az étert, benzolt és trikloretilént nem tartja az ergometrin tisztítására alkalmasnak; a közöltek szerint ugyanis ezekkel az oldószeresekkel az ergometrint nem lehet kivonatolni.

A 125.938. sz. magyar szabadalomban leírt adszorpciós eljárás újabb vizsgálataink szerint azért nem ideális, mert az adszorbensekről való leoldásra vízzel keveredő, meglúgosított oldószereseket alkalmaz, amelyekben oldva az ergometrin jelentékeny része jobbraforgató ergometrininné alakul át.

Vizsgálatainkat most abban az irányban folytat-tuk, hogy az ergometrin — a vízben jól oldódó fő-alkaloida — kivonatolására az eddigieknél alkalmasabb oldószerrel, ill. eljárást találjunk. Ilyen eljárás akkor nevezhető ideálisnak, ha az oldószernek a vizes oldathoz arányított kis térfogatával tudjuk az alkaloidát kivonatolni, majd az oldószeres fázisból ismét könnyűszerrel át tudjuk rázni az alkaloidát vizes fázisba egyszerű pH-változtatás után, és így tovább, tehát az alkaloidát oly módon tudjuk tisztítani, mintha nem vízben jól oldódó, hanem vízben nehezen oldódó alkaloida-bázissal lenne dolgunk.

Ezt a célt a találmány szerint könnyen hozzáférhető, aránylag olcsó, jól regenerálható oldószer-elegyekkel tudjuk elérni. Ilyen oldószer-elegyek (oldatok) egy- és több-értékű fenoloknak különböző szerves oldószeresekkel (éterek, benzol és homológjai,

klórozott oldószerek stb.) készült elegyei, ill. oldatai.

Az oldószerek közül kísérleteink szerint legalkalmasabbak a legkevésbé polárosak, amelyekben a könnyen oxidálódó anyarozs-alkaloidák a legkevésbé bomlanak, mint pl. a benzol, vagy gondosan peroxid-mentesített éter, tehát éppen azok az oldószerek, amelyeket a 2,156.242. sz. amerikai szabadalom leírása alkalmatlannak minősített. A fenolok közül a legkönnyebben hozzáférhető fenolt és homologjait is igen alkalmasnak találtuk aránylag kis, 5—10%-os koncentrációban. A fenolokról ismeretes, hogy redukáló tulajdonságúak, ami a jelen esetben igen előnyös.

Néhány oldószeranyag kivonatoló tulajdonságát az alábbi táblázatban ismertetjük. A közölt adatok az ergometrinnek egyenlő térfogatú vizes oldat és szerves oldószer-elegyek közötti megoszlását jelölik meg oly módon, hogy az organikus oldószer-fázisba átrázott alkaloida mennyiséget százalékban tüntetik fel. A vizes oldat pH-ja 8,5.

Táblázat.

|                | 0%<br>fenol v.<br>homolog | 5%<br>fenol | 10%<br>fenol | 10%<br>tri-<br>krezol | 10%<br>meta-<br>krezol | 10%<br>naftol |
|----------------|---------------------------|-------------|--------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| Éter           | 22,0                      | 33,5        | 32,5         | 57,4                  | 35,0                   | 63,6          |
| Kloro-<br>form | 15,8                      | 64,0        | —            | 73,6                  | 71,0                   | —             |
| Benzol         | 18,0                      | 22,3        | 40,9         | 67,0                  | 52,4                   | —             |
| Fenol          | 100                       | —           | —            | —                     | —                      | —             |

Ha a vizes oldathoz szervesen sókat adagolunk, ill. a vizes oldatot ezekkel telítjük, akkor a megoszlási arány még sokkal nagyobb mértékben tolódik el a szerves oldószer-elegy javára. Pl. konyhasóval telített vizes oldatból már 1/5 térfogat 10% fenolt tartalmazó éter az ergometrint teljes mértékben egyetlen erőteljes keverés után kivonja.

Az oldószer elegyekből az ergometrint kis térfogatú híg ásványi, vagy szerves savakba tudjuk visszarázni, majd lúgos kémhatás mellett — esetleg sóval való telítés után — ismét még kisebb térfogatú szerves oldószer-elegybe vihetjük vissza az alkaloidát. Ezzel a fent jelzett célt — az ergometrinnek minél kisebb térfogatú oldószerben való koncentrációját — teljes mértékben veszteség nélkül érjük el. Az ergometrint letisztítva igen kis térfogatú vizes oldatban is nyerhetjük, amelyből elkülönítése az eddig ismert módszerekkel könnyen megvalósítható.

A fentiekben vázolt eljárást példákban ismertetjük részleteiben, megjegyezve, hogy a szabadalom nem korlátozódik a közölt példákra.

#### Példák:

1. A vízben nehezen oldódó anyarozs-alkaloidák elkülönítése után visszamaradó 8—10 liter vizes oldatot, amely kcm-ként mintegy 20 gammányi víz-oldható alkaloidát (60—80%-ában ergometrint) tartalmaz pH 3—4 közötti kémhatás mellett vákuum-bepárló készülékben 1/10-ére besűrítünk. A besűrített oldat pH-ját 6—6,5-re állítjuk be, és

kétszer fél-fél térfogat peroxidmentes éterrel rázzuk össze a még visszamaradt összes, vízben nehezen oldódó alkaloida eltávolítása céljából. Ezután az oldatot konyhasóval telítjük és pH-ját lúg hozzákeverésével 8,5—9 közé állítjuk be.

Az ergometrin teljes kivonatolása céljából az oldatot kétszer 1/3 térfogatnyi 5% fenolt tartalmazó peroxidmentes éterrel rázzuk ki.

Az egyesített oldószeres oldatokat kétszer 20 és háromszor 10 kcm 0,1 n sósavval rázzuk össze, s így az ergometrint vizes fázisba visszük át, melyből lúgosítás és konyhasóval való telítés után összesen mintegy 50 kcm fenti összetételű oldószer-elegybe visszük vissza. Az oldószeres oldatból szerves savak (pl. maleinsav) éteres oldatának hozzásepegetésekor a megfelelő ergometrin-só azonnal kristályosan kiválik. A termelés 80—100%.

2. 5 kg anyarozs-porot petroléterrel zsírtalanítunk, majd a zsírtalan anyarozs-porot 10%-os ammóniumkarbonát-oldattal átnedvesítjük és perkolátorban benzollal kivonatoljuk. A benzolos oldatot 1% nátriumkloridot és 1% borkósavat tartalmazó oldat részleteivel kevergetve kivonatoljuk, az összes anyarozs-alkaloida eltávolítása céljából. Az egyesített vizes kivonatokat, melynek térfogata mintegy 10 liter, ammóniával pH 7-ig meglúgosítjuk, mire az anyarozs vízben nehezen oldódó alkaloidait szűrhető állapotban nyerjük ki. A vízben nehezen oldódó alkaloidáknak azonban mintegy 5—10%-a az anyalúgban marad vissza. Az anyalúg pH-ját ezután 3—4 közé állítjuk be és az oldatot vákuumban térfogatának 1/10-ére besűrítjük. A besűrített oldatot pH 6—6,5 értéken kétszer 1/2 térfogat benzollal kirázzuk, az anyalúgban visszamaradt ergotamin típusú alkaloidák különválasztására. Ezt a benzolos kivonatot új extrakcióhoz használhatjuk fel.

A vízben nehezen oldódó alkaloidák elkülönítése után a besűrített anyalúg pH-ját 8—9 közé állítjuk be és kétszer 1/2—1/2 térfogat 5% metakrezolt tartalmazó benzollal kivonatoljuk, mire az ergometrin-csoport alkaloidái a benzolos részbe mennek át, amit kolorimetriásan (Van Urk-reagenssel) ellenőrizzük.

A metakrezol-benzolos oldatból az ergometrin-ergometrinin elegyet 40—50 kcm 0,1 n sósavba rázzuk át, a továbbiakban pedig az ergometrin-csoport alkaloidait az 1. példányban ismertetett, vagy egyéb, magában véve ismert módon különítjük el. Kitermelés a sósavban oldott összes alkaloidának 60—80%-a.

#### Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az ergometrin-csoport alkaloidáinak előállítására vizes oldataiból, azzal jellemezve, hogy a vízben nehezen oldódó anyarozs-alkaloidák eltávolítása után az ergometrint (ergometrinint) 7-nél magasabb pH-értéken, fenoloknak szerves oldószerekkel létesített elegyével kivonatoljuk, majd az elkülönített oldószer-elegyből az ergometrint (ergometrinint) savakkal sói(k) alakjában leválasztjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a szerves oldószer-eleggyel felvett ergometrint (ergometrinint) híg savakba rázzuk át, melyből ismert módon elkülönítjük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás ki-

teli módja, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerelegyként éter vagy benzol, ill. homológjai vagy klórozott oldószerek és egyértékű fenolok elegyét alkalmazzuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja, azzal jellemezve, hogy a vizes fázisba átvitt ergometrint (ergometrinint) lúgos kémhatás mellett újjól szerves oldószerelegybe rázzuk vissza, és az

így nagy mértékben letisztított alkaloidát önmagában ismert módon elkülönítjük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás kiviteli módja ergometrin tartalmú vizes oldatok előállítására, azzal jellemezve, hogy a hig vizes oldatból fenoltartalmú szerves oldószerelegybe átrázott ergometrint kistérfogatú savanyú vizes oldatba rázzuk vissza.