

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается получения лекарственного средства из растительного сырья.

Известен способ получения платифиллина, включающий измельчение травы крестовника плосколистного, вымачивание измельченного сырья 5% - ным аммиаком с последующей экстракцией алкалоидов в форме оснований органическим растворителем - дихлорэтаном, из которого алкалоиды извлекают кислотой. Затем при подщелачивании аммиаком получают сумму алкалоидов, содержащую в основном платифиллин и сенецифиллин. Разделение этих алкалоидов осуществляют путем получения с винной кислотой битартрата платифиллина (Авт. св. СССР №65708, 1946).

У заявляемого объекта и аналога совпадают следующие существенные признаки: способы включают измельчение травы крестовника плосколистного и экстракцию из сырья суммы алкалоидов в форме оснований.

Получению ожидаемого технического результата при использовании аналога препятствуют следующие причины. Необходимость использования на стадии экстракции алкалоидов из измельченного сырья дихлорэтана в больших количествах приводит к ухудшению условий производства целевого продукта за счет повышенного содержания дихлорэтана в шроте и его вредных паров в рабочей зоне. Кроме того, в дихлорэтано не растворяются N-оксидные формы алкалоидов, содержание которых в сырье может достигать 1%.

Наиболее близким по совокупности признаков 5 к заявляемому изобретению является выбранный в качестве прототипа способ получения платифиллина, включающий измельчение травы крестовника плосколистного, экстракцию из сырья суммы алкалоидов 1% - ным раствором серной кислоты по принципу противотока, подкисление полученного экстракта, восстановление с цинковой пылью N-оксидных форм алкалоидов, получение сернокислых солей алкалоидов, очистку, подщелачивание аммиаком кислого экстракта и извлечение алкалоидов дихлорэтаном. Дихлорэтановые извлечения обрабатывают 10% - ной серной кислотой и, после подщелачивания аммиаком, получают осадок технического гидротартрата платифиллина (Авт. св. СССР №69881, 1947).

У заявляемого объекта и прототипа совпадают следующие существенные признаки: способы получения гидротартрата платифиллина включают измельчение травы крестовника плосколистного, экстракцию из сырья суммы алкалоидов, восстановление алкалоидов, получение сернокислых солей алкалоидов, очистку и получение гидротартрата платифиллина.

Анализ технических свойств прототипа, обусловленных его признаками, показывает, что получению ожидаемого технического результата при использовании прототипа препятствуют следующие причины. Необходимость обработки большого количества кислого водного экстракта на стадии экстракции алкалоидов из измельченного сырья требует на последующих стадиях использования дихлорэтана в больших количествах, что приводит к ухудшению условий производства целевого продукта за счет повышенного содержания дихлорэтана в шроте и его паров в рабочей зоне.

В основу изобретения поставлена задача создать способ получения гидротартрата платифиллина, в котором усовершенствование путем введения новой совокупности действий и изменения условий выполнения действий позволило бы при использовании изобретения обеспечить достижение технического результата, заключающегося в улучшении условий производства целевого продукта.

Заявляемое изобретение характеризуется следующими существенными признаками, которые выражены определенными понятиями, достаточными для их идентификации, направлены на решение поставленной задачи и достаточны для достижения ожидаемого технического результата во всех случаях, на которые распространяется объем правовой охраны.

Заявляемый способ получения гидротартрата платифиллина включает измельчение травы крестовника плосколистного, экстракцию из сырья суммы алкалоидов, восстановление алкалоидов, получение сернокислых солей алкалоидов и очистку. От прототипа заявляемое изобретение отличается тем, что измельчение травы крестовника плосколистного осуществляют вальцеванием, а экстракцию суммы алкалоидов осуществляют 40 - 70% спирто-водным раствором. После этого спирто-водный экстракт концентрируют и, после восстановления N-оксидных форм алкалоидов в экстракте, сумму оснований алкалоидов переводят в раствор хлористого метилена, а затем в водно-сернокислый раствор. Полученные сернокислые соли алкалоидов в водном растворе очищают хлористым метиленом. Затем осаждают аммиаком техническую сумму оснований алкалоидов, отделяют основание технического платифиллина путем обработки суммарного алкалоидного продукта кипящим 96% спиртом и последующей фильтрацией. После чего из спиртового фильтрата при добавлении винной кислоты выделяют кристаллизацией технический гидротартрат платифиллина и после перекристаллизации из 90% спирта с активированным углем получают гидротартрат платифиллина фармакопейного достоинства.

При использовании изобретения ожидается достижение технического результата, заключающегося в улучшении условий производства целевого продукта.

Между совокупностью существенных признаков изобретения и достигаемым техническим результатом имеется следующая причинно-следственная связь.

Измельчение травы вальцеванием с минимальным зазором между валками около 1мм, обеспечивает разрушение межклеточных структур растения и, практически, полное отсутствие мелкой пылевой фракции. В вальцованное сырье легко проникает экстрагент, который хорошо элюируется и обеспечивает эффективную экстракцию алкалоидов в батарее перколяторов методом противотока или вытеснения при значительной скорости тока экстрагента, не ограничиваемой наличием мелкой пылевой фракцией. В используемый экстрагент (40% - 70% спирто-водный раствор) переходят практически все алкалоиды, в том числе N-оксидные формы. Полученный без использования кислот и щелочей экстракт, не допуская ухудшения условий производства целевого продукта, допускает концентрирование в вакууме в 5 - 6 раз, что сокращает объем последующих стадий производства. Использование экономически выгодного и доступного хлористого метилена в качестве органического растворителя вплоть до получения технической

суммы алкалоидов-оснований, в отличие от использования дихлорэтана, не ухудшает условия производства. Использование этилового спирта на заключительных этапах производства вплоть до получения кристаллического гидротартрата платифиллина, в отличие от дихлорэтана, кислот и щелочей, не ухудшает условия производства.

Данное изобретение обеспечивает также достижение другого технического результата, заключающегося в повышении выхода годного целевого продукта за счет обеспечения выделения N-оксидных форм алкалоидов.

В конкретном примере заявляемый согласно формулы изобретения способ получения гидротартрата платифиллина реализуется следующим образом. Исходное сырье - трава крестовника плосколистного (ФС 42 - 602 - 87) - содержало 0,4% суммы алкалоидов в пересчете на сухой вес. Траву крестовника плосколистного в количестве 40кг измельчали вальцеванием на валках с минимальным зазором между валками равным 1мм. При этом разрушались все клеточные структуры растения до образования пластинок, при практически отсутствующей пылеобразной фракции. Экстракцию суммы алкалоидов осуществляли в батарее перколяторов методом противотока 40% этиловым спирто-водным раствором, получая из 40кг сырья 240л экстракта. Полноту экстракции контролировали реакцией на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой. Полученный спирто-водный экстракт концентрировали путем упаривания в вакууме до полного удаления спирта. Полученные 50л водного концентрата направляли на стадию восстановления N-оксидных форм алкалоидов в экстракте. Для восстановления N-оксидных форм алкалоидов в экстракте к 50л водного концентрата приливали концентрированные серную и соляную кислоты в соотношении 1 : 1 до достижения в растворе pH - 1,0. Затем при перемешивании в раствор добавляли 0,75кг цинковой пыли. Обильно выделяющийся при этом атомарный водород восстанавливает N-оксидные формы алкалоидов в экстракте. Раствор перемешивали в течение 2 часов и оставляли на 10 - 16 часов для полноты извлечения. После удаления осадка избытка цинка к раствору приливали концентрированный аммиак (25%) до достижения в растворе pH - 9 - 10, при этом сернокислые соли алкалоидов переходили в форму оснований. Сумму оснований алкалоидов переводили в раствор хлористого метилена, извлекая их 3 раза по 30л хлористым метиленом до полного истощения водной фазы (водная фаза не должна давать положительную реакцию на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой). Хлористометиленовые извлечения, около 90л, упаривали под вакуумом до объема около 5л. Полученный концентрат обрабатывали 2 раза по 1,5л каждый раз 10% - ной серной кислотой. При этом сернокислые соли алкалоидов переходят в водную фазу. Получение сернокислые соли алкалоидов в водном растворе очищали 2 раза по одному литру каждый раз хлористым метиленом для удаления липофильных примесей. Сернокислую водную фазу охлаждали до +5°C, затем осаждали аммиаком техническую сумму оснований алкалоидов путем подщелачивания 25% аммиаком до pH - 9,0. При этом быстро осаждалась кристаллическая сумма алкалоидов. Осадок отфильтровывали, промыли дистиллированной водой и высушили на воздухе. Из фильтрата еще получили небольшое количество суммы алкалоидов. Общий вес суммарного алкалоидного продукта составил 130г. Для отделения основания технического платифиллина порошок суммарного алкалоидного продукта растворяли на кипящей водяной бане в 500мл кипящего 96% этилового спирта с обратным холодильником в течение 20 минут. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и не растворившийся в спирте сенецифиллин отфильтровывали, а в фильтрат перешел платифиллин-основание. Затем из спиртового фильтрата при добавлении 40г винной кислоты кристаллической выделяли кристаллизацией технический гидротартрат платифиллина. Кристаллы технического гидротартрата платифиллина отфильтровывали, промыли с небольшим количеством 96% этилового спирта, а затем перекристаллизовывали из 90% этилового спирта с небольшим количеством активированного угля. В результате получили 40г гидротартрата платифиллина фармакопейного достоинства (ФС 42 - 2870 - 92) с температурой плавления 192 - 194°C. Выход годного целевого продукта составил 0,1%.

В результате использования изобретения достигается технический результат, заключающийся в улучшении условий производства целевого продукта. Возможность достижения указанного технического результата обеспечивается тем, что в процессе производства гидротартрата платифиллина не используется дихлорэтан, загрязняющий собой шрот и отравляющий своими парами рабочее пространство. Кроме того, повышается выход годного целевого продукта за счет полноты экстракции N-оксидных форм алкалоидов и повышается технологичность и экономичность процесса за счет использования вплоть до получения технической суммы алкалоидов оснований в качестве органического растворителя доступного и экономически выгодного хлористого метилена вместо дихлорэтана.

Выбор граничных значений параметров, включенных в формулу изобретения, обусловлен следующим. В других конкретных примерах реализации способа получения гидротартрата платифиллина изменяли только концентрацию экстрагента. Экстракцию суммы алкалоидов для каждой новой партии сырья в батарее перколяторов осуществляли этиловым спирто-водным раствором, концентрация которого последовательно составляла 35%, 40%, 50%, 60%, 70% и 75%, получая каждый раз из 40кг сырья 240л экстракта. Если концентрация этилового спирто-водного раствора была меньше 40%, то при неизменном времени экстракции выход целевого продукта снижался за счет снижения эффективности экстракции алкалоидов. Если концентрация этилового спирто-водного раствора была больше 70%, то это приводило к значительному загрязнению экстракта различными веществами не алкалоидной природы (хлорофиллы, смолы, жиры и другие вещества липофильной природы).

Все значения параметров, включенные в формулу изобретения, получены экспериментально.