

(11) Patento numeris: **3465**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 305/14**

(21) Paraiškos numeris: **IP1398**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **92 11745, 1992 10 05, FR**

(72) Išradėjas:
Rodolphe Margraff, FR

(73) Patento savininkas:
RHONE-POULENC RORER S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Deacetil-10-bakatinio III gavimo būdas

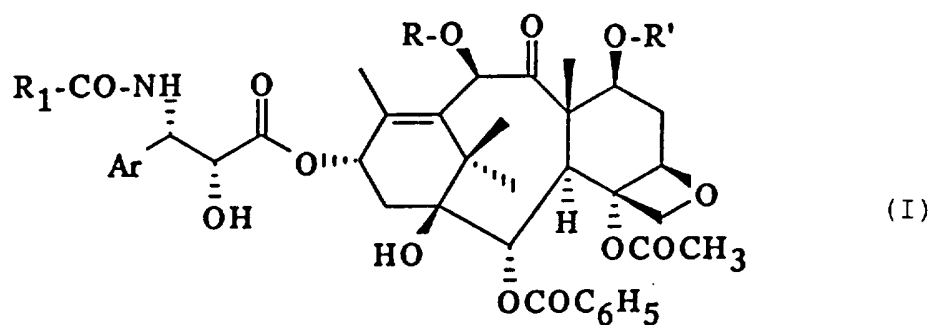
(57) Referatas:

Deacetil-10 bakatino III gavimo būdas iš įvairių kukmedžio (*Taxus sp.*) dalių jas apdorojant vandeniu, o po to ekstrahuojant tinkamu organiniu tirpikliu arba adsorbuojant iš vandeninio tirpalo ant atitinkamo nešiklio ir tada deacetil-10 bakatiną III, desorbuojant tam tinkančiu tirpikliu, o vėliau selektyviai deacetil-10 bakatiną III iškristalinant.

Šis išradimas nagrinėja gavimo būdą vertingų tarpinių produktų, tinkančių taksolo (taxol), Taksotero (Taxotere) arba jų analogų gamybai pusiau sintetiniais metodais iš augalų įvairių dalių, turinčių šių tarpinių produktų.

Konkrečiai išradimas nagrinėja selektyvų deacetil-10 bakatino III gavimą iš įvairių rūšių kukmedžio žievės, stiebo, šaknų arba lapų.

Taksolis, Taksoteras ir jų analogai, turi bendrą formulę



pasižymi puikiomis priešvėžinėmis ir priešleukeminėmis savybėmis, yra puikūs cheminės terapijos preparatai, gydant kai kurias vėžio rūšis, tokias kaip krūties, prostatos, gaubiamosios žarnos, skrandžio, inkstų arba gimdos ir ypač kiaušidės vėžys.

Būtent bendroje formulėje (I) Ar gali būti fenilo radikalas, kartais turintis pavaduotojų, R gali būti vandenilio atomas, acetilo radikalas arba karbamoilo N-pavaduotasis radikalas, R' yra vandenilio atomas arba karbamoilo N-pavaduotasis radikalas ir R₁ gali būti fenilo radikalas arba R₂-O- radikalas, kuriame R₂ yra alkanoilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkanoilo, cikloal-

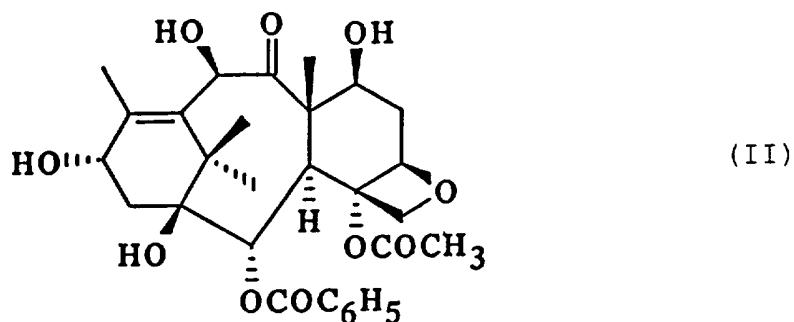
kenilo, bicikloalkanoilo, fenilo arba heterociklilo radikalas.

5 Taksolas (taxol) yra produktas, turintis bendrą formulę (I), kurioje Ar ir R_1 yra fenilo radikalai, R yra acetilo radikalas ir R' yra vandenilio atomas.

10 Taksoteras (Taxotere) yra produktas, turintis bendrą formulę (I), kurioje Ar yra fenilo radikalas, R ir R' yra vandenilio atomai ir R_1 yra t.butoksi radikalas.

15 Gamtinį taksolį, kurio maži kiekiai yra įvairių rūšių kukmedžiuose, sunku išskirti visai nesunaikinant augalo. Pavyzdžiui, taksolis gali būti išskirtas C.H.O. HUANG et coll., J. Natl. Prod. 49,665 (1986) metodu, kuri sudaro tokios operacijos: Taxus brevifolia sutrinta žievė yra apdorojama metanolio, ekstraktas koncentruojamas, koncentratas ekstrahuojamas dichlormetanu, vėl koncentruojamas, likutis disperguojamas heksano-acetono mišinyje (tūrio santykis 1:1), tirpstanti dalis valoma chromatografiškai praleidžiant per Florisil koloną, gautas nevalytas taksolis yra valomas iš eilės perkristalinant iš metanolio-vandens ir heksanas-acetonas mišinių, tada vėl chromatografiškai valomas ir
20 vėl kristalinamas. Taip išskirtas taksolo kiekis sudaro
25 nuo 0,005 iki 0,017 % sunaudotos augalo dalies.

Taksoteras, kuris neegzistuoja gamtoje, gali būti pagamintas pusiau sintetiniu būdu iš deacetil-10 bakatino III, turinčio formulę
30



būdais, kurie aprašyti pavyzdžiui, JAV patentuose Nr. 4 814 470 arba Nr. 4 924 012 arba tarptautinėje paraiškoje PCT WO 92/09589.

5

Taksolis taip pat gali būti gaunamas būdais, kuriuose yra panaudojamas deacetil-10 bakatinas III arba pereinant per tarpinį produktą Taksotero, esant sąlygoms, aprašytoms JAV patentuose Nr. 4 857 653 arba esterinant bakatiną III, esant sąlygoms, aprašytoms patentuose EP Nr. 400 971 arba EP Nr. 428 376 arba esterinant deacetil-10 bakatiną III ir jį acetilinant, esant sąlygoms, aprašytoms JAV patentuose Nr. 4 924 011.

10

15

Išvairios kukmedžio rūšys (Taxus baccata, Taxus brevifolia, Taxus canadensis, Taxus cupidata, Taxus floridana, Taxus media, Taxus wallichiana) turi taksano (taxane) darinių, iš kurių svarbiausi iš esmės yra taksolis ir deacetil-10 bakatinas III. Iš kitų darinių ypač pažymėtinas cefalomaninas, deacetil-10 cefalomaninas arba bakatinas III, galimai susijungęs su cukrais.

20

25

Taksolis daugiausia yra susikaupęs kamiene ir žievėje, o deacetil-10 bakatinas III iš esmės kaupiasi lapuose. Be to, deacetil-10 bakatino III kiekis lapuose pa-

prastai yra daug didesnis negu taksolio kiekis, kurio yra žievėje, kamieno arba lapuose.

5 Iš to seka, kad ypač svarbu yra turėti deacetil-10 bakatino III, iš kurio galima pagaminti daug didesnius kiekius taksolio, negu jo tiesiogine ekstrakcija iš kukmedžio arba jį gaminant iš Taksotero.

10 Ekstrahuojant deacetil-10 bakatiną III iš kukmedžio lapų, augalas nėra visiškai sunaikinamas, ir jo lapai vėl gali būti panaudoti iš naujo po kiekvieno augimo ciklo.

15 Bendrai visi žinomi taksano darinių ekstrakcijos iš įvairių kukmedžio dalių (žievė, kamienas, šaknys, lapai,...) būdai reikalauja chromatografinės technikos panaudojimo, kuri yra ilga ir brangi ir kuri neleidžia pilnai kiekybiškai išskirti augaluose esantį taksaną.

20 Deacetil-10 bakatinas III gali būti gaunamas su išeiga, artima 300 mg iš 1 kg lapų (Taxus baccata), panaudojant procesą, kurio metu spygliai mirkomi etanolyje, po to ekstrahuojami organiniu tirpikliu, tokiu kaip metileno chloridas, ir tada chromatografuojama pagal metodą, 25 aprašytą JAV patente Nr. 4 814 470.

Įvairūs taksano dariniai, esantys įvairiose kukmedžio dalyse, gali būti išskirstyti skysčių chromatografijos atvirkščių fazių metodais, kurie yra aprašyti tarp- 30 tautinėje paraiškoje PCT WO Nr. 92/07842. Šie metodai iš esmės apima kukmedžio nevalyto ekstrakto chroma- tografinį apdorojimą skystoje fazėje atvirkščių fazių principu, praleidžiant pro sorbentą, ant kurio pri- sijungia taksano dariniai, tada jie išskirstomi ir at- 35 skiriami. Pagal šį būdą galima gauti 200 mg deacetil-10 bakatino III iš vieno kg sausų sutrintų lapų.

Dabar yra rasta, kad deacetil-10 bakatinas III gali būti labai selektyviai ekstrahuotas su puikia išeiga iš įvairių kukmedžio dalių ir ypač iš lapų paprastu būdu nenaudojant chromatografinės technikos, kas ir sudaro šio išradimo objektą. Pavyzdžiui, yra galima ekstrahuoti apie 800 mg deacetil-10 bakatino III iš vieno kilogramo kukmedžio (Taxus baccata) lapų.

Pagal šį išradimą deacetil-10 bakatinas III yra atskiriamas iš kukmedžio lapų vandeninio ekstrakto.

Pagal išradimą procesas susideda iš tokių operacijų:

- arba

15

1) sutrintų kukmedžio (Taxus sp.) dalių apdorojimo vandeniui,

2) deacetil-10 bakatino III vandeninio tirpalo atskyrimas nuo suspenduotos augalinės masės,

20 3) deacetil-10 bakatino III ekstrakcija iš vandeninio tirpalo organiniu tirpikliu,

4) organinio ekstrakto, turinčio deacetil-10 bakatino III, atskyrimas nuo vandens fazės,

25 5) organinio tirpiklio pašalinimas iš gauto organinio ekstrakto,

6) selektyvus deacetil-10 bakatino III kristalinimas iš gauto likučio tirpalo organiniame tirpiklyje,

7) išvalyto deacetil-10 bakatino III atskyrimas nuo tirpalo.

30

- arba

1) susmulkintų kukmedžio (Taxus sp.) dalių apdorojimas vandeniui,

- 2) vandeninio deacetil-10 bakatino III tirpalo atskyrimas nuo suspenduotos augalinės masės,
- 3) deacetil-10 bakatino III adsorbavimas iš vandeninio tirpalo ant tinkamo sorbento (nešiklio),
- 5 4) deacetil-10 bakatino III desorbacija organiniu tirpikliu,
- 5) organinio tirpiklio pašalinimas iš desorbato,
- 6) selektyvus deacetil-10 bakatino III kristalinimas iš gauto likučio tirpalo organiniame tirpiklyje,
- 10 7) išvalyto deacetil-10 bakatino III atskyrimas nuo tirpalo.

Pagal išradimą procesui gali būti panaudotos visos turimo kukmedžio dalys, tokios kaip žievė, kamienas, šaknys arba lapai. Pagal išradimą procesui gali būti naudojamas įvairių rūšių kukmedis, bet pirmenybė teikiama Taxus baccata, Taxus brevifolia, Taxus canadensis, Taxus cupidata, Taxus floridana, Taxus media arba Taxus wallichiana. Ypač naudinga vartoti kukmedžio (Taxus baccata, Taxus brevifolia) lapus, kurie turi didžiausią deacetil-10 bakatino kiekį. Panaudojamos augalo dalelės gali būti nuo 0,5 iki kelių milimetrų dydžio. Patogumo dėlei gali būti naudinga vartoti daleles mažesnes kaip 1 mm dydžio. Susmulkintos kukmedžio dalys, prie progos džiovintos ir ne, gali būti gaunamos smulkinimo ir džiovavimo operacijų pagalba, kurios vykdomos po užšaldymo ir atšildymo šviežių augalo dalių, prieš užšaldymą ir atšildymą, arba įsiterpti tarp užšaldymo ir atšildymo.

30 Susmulkintų kukmedžio dalių apdorojimas vandeniu vykdomas pagal techniką, žinomą šios srities specialistams. Konkrečiai, vandeninis tirpalas, turintis deacetil-10 bakatino III, paprastai yra gaunamas maišant
35 susmulkintas kukmedžio dalis vandenyje, esant temperatūrai nuo 20 iki 65°C nuo 30 minučių iki 2 valandų.

Naudojamo vandens kiekį galima keisti plačiose ribose, vis dėlto geriau vartoti nuo 2 iki 10 litrų vandens kiekvienam kilogramui išdžiovintų ir susmulkintų augalo dalių ir geriausia 5 litrus vandens 1 kg apdorojamų augalo dalių. Yra naudinga vartoti demineralizuotą vandenį ir apdorojimą atlikti veikiant ultragarsu.

Norint padidinti išeigą gali būti naudinga atlikti keletą augalinės masės apdorojimų vandeniu, norint gauti vandeninius tirpalus, iš kurių ekstrahuojamas deacetil-10 bakatinas III, esant toliau aprašytoms sąlygoms.

Gautas vandeninis tirpalas, turintis deacetil-10 bakatino III, yra atskiriamas nuo augalinės masės panaudojant vieną iš įprastinių būdų, tokių kaip filtravimas, centrifūgavimas arba dekantavimas. Gautas vandeninis tirpalas atšaldomas ir gali būti apdorojamas vienu iš nurodytų būdų:

1) deacetil-10 bakatinas III per vieną arba kelis kartus yra ekstrahuojamas organiniu tirpikliu. Ypač tinkami šiai operacijai organiniai tirpikliai yra parenkami iš eterių, tokių kaip metil-t.butilo eteris, etil-t.butilo eteris, metil-n.butilo eteris, metil-n.amilo eteris, etil-t.amilo eteris, t.butil izopropilo eteris, etil izobutilo eteris, t.butil-n.propilo eteris ar etil-n.heksilo eteris, arba alifatinių esterių, tokių kaip etilo acetatas, propilo acetatas, izopropilo acetatas, n.butilo acetatas, t.butilo acetatas, metilo t.butilo acetatas, t.butilo propionatas arba t.amilo acetatas. Ypač tinkami yra metil-t. butilo eteris, etil-t.butilo eteris, etilo acetatas ir n.butilo acetatas.

35

Ekstrakcija organiniu tirpikliu vykdoma iš vandeninio tirpalo, kurio pH mažesnis už 7 ir dar geriau kai pH mažesnis už 6.

- 5 Organiniai ekstraktai, turintys deacetil-10 bakatino III, yra atskiriami nuo vandens fazės panaudojant įprastinę techniką, tokią kaip dekantacija.

Organiniai ekstraktai gali būti plaunami arba vandeniniu silpnos bazės tirpalu (pavyzdžiui, vandeniniu natrio karbonato tirpalu) arba vandeniu. Išdžiovinus ekstraktą, organinis tirpiklis iš jo pašalinamas įprastiniais metodais, konkrečiai - distiliavimu, arba distiliavimu prie sumažinto slėgio, ir gaunamos paprastai kietos nuosėdos, iš kurių išskiriamas deacetil-10 bakatinas III.

- 2) deacetil-10 bakatinas III yra adsorbuojamas iš vandeninio tirpalo ant tinkamo nešiklio. Kaip sorbentas yra naudojama adsorbuojanti derva, kuri parenkama geriausia iš plistiren divinilbenzeno dervų.

Deacetil-10 bakatino III desorbcija yra vykdoma plaukiant nešiklį tinkamu organiniu tirpikliu. Kaip tirpiklį geriausia naudoti alifatinį alkoholį, turintį nuo 1 iki 3 anglies atomų, o ypač etanolį.

Organinis tirpiklis paprastai yra atskiriamas nuo nešiklio filtravimu, paskui koncentruojamas iki sauso būvio paprastai distiliavimu arba distiliavimu, esant sumažintam slėgiui, kol gaunamas kietas likutis, iš kurio išskiriamas deacetil-10 bakatinas III.

Vienu ar kitu būdu gauto nevalyto deacetil-10 bakatino III selektyvus kristalinimas vykdomas iš tirpalo, gaunamo ištirpinus sausą likutį organiniame tirpiklyje arba jų mišinyje. Kaip tirpikliai, tinkantys deace-

til-10 bakatino III selektyviam kristalinimui, gali
būti sėkmingai naudojami nitrilai, tokie kaip aceto-
nitrilas, propionitrilas, izobutironitrilas, pasirink-
tinai sumaišyti su alifatiniais alkoholiais, tokiais
5 kaip metanolis, etanolis, propanolis, izopropanolis ar
n.butanolis, arba alifatiniu esteriu, tokiu kaip etilo
acetatas, izopropilo acetatas, n.butilo acetatas, arba
su alifatiniu ketonu, tokiu kaip metiletilketonas,
metilpropilketonas, metil-n.butilketonas, ar metilizo-
10 butilketonas. Ypač naudinga vykdyti selektyvų krista-
linimą acetonitrile, turinčiame etanolio, arba etilo
acetato, arba n.butilacetato, arba acetono.

Nusėdę deacetil-10 bakatino III kristalai gali būti
15 atskirti filtravimu, dekantavimu arba centrifūgavimu.

Išrastas gavimo būdas leidžia gauti praktiškai gryną
deacetil-10 bakatiną III, su išeiga paprastai daug di-
desne negu anksčiau žinomų gavimo būdų. Gavimo būdas
20 pagal šį išradimą leidžia beveik kiekybiškai išskirti
praktiškai visą deacetil-10 bakatiną III, esantį įvai-
riose augalo dalyse, o ypač lapuose.

Deacetil-10 bakatinas III gautas šiame išradime apra-
25 šytu būdu gali būti panaudojamas taksolio. Taksotero ir
jų darinių gavimui, esant sąlygoms, aprašytoms išradimų
patentuose:

EP Nr. 0 253 738, EP Nr. 0 253 739, EP Nr. 0 336 841,
30 EP Nr. 336 840, WO Nr. 92 09589, EP Nr. 0 400 971, EP
Nr. 0 428 376.

Išrasti gavimo būdai gali būti pailiustruoti tokiais
pavyzdžiais.

1 PAVYZDYS

Į 2,5 litro demineralizuoto ir iki 50°C pašildyto vandens įdėti 500 g išdžiovintų ir susmulkintų iki dalelių, mažesnių už 1 mm kukmedžio (*Taxus baccata*) lapų, kuriuose deacetil-10 bakatino III kiekis nustatytas didelės skiriamosios galios skysčių chromatografija (HPLC) yra 0,08 % (arba 400 mg deacetil-10 bakatino III 500 g lapų). Esant 50°C 1 valandą maišyti ir po to nufiltruoti.

Filtratas (1,8 litro), kurio pH 5,4, yra 3 kartus ekstrahuojamas po 0,9 litro etilo acetato. Sujungta organinė fazė (2,7 litro) yra 2 kartus plaunama 1 litru 0,1 M natrio karbonato tirpalo, po to 2 kartus plaunama 1 litru demineralizuoto vandens ir galiausiai išdžiovinama ant natrio sulfato. Po filtravimo ir koncentravimo iki pilno išdžiūvimo gaunama 3,2 g kietos medžiagos, kuri vėl ištirpinama 9 cm³ acetonitrilo, esant temperatūrai artimai 70°C. Tirpalą atšaldžius iki +4°C ir šioje temperatūroje išlaikius per naktį, susidaro nuosėdos, kurios atskiriamos filtravimu. Jas išdžiovinus gaunama 245 mg kristalų, HPLC analizės duomenimis, turinčių 75 % gryno deacetil-10 bakatino III.

Augalinė masė, sugėrusi 0,7 litro vandens, yra 2 kartus ekstrahuojama aukščiau aprašytomis sąlygomis. Vandeniai filtratai sujungiami ir apdorojami kaip anksčiau. Gaunama 2,5 g kietos medžiagos, kuri ištirpinama 5 cm³ acetonitrilo, esant 70°C temperatūrai. Atšaldžius iki +4°C per naktį susidaro nuosėdos, kurias nufiltravus ir išdžiovinus gaunama 169 mg kristalų, HPLC analizės duomenimis, turinčių 75 % deacetil-10 bakatino III arba 127 mg grynos medžiagos. Po kristalinimo likęs tirpalas HPLC analizės duomenimis turi 47 mg deacetil-10 bakatino III.

Visas vandeniu ekstrahuotas deacetil-10 bakatino III kiekis yra $183 + 40 + 127 + 47 = 397$ mg.

Gaunama praktiškai kiekybinė išėiga.

5

2 PAVYZDYS

3 litrai demineralizuoto vandens pašildomi iki 50°C , tada įdedama 500 g išdžiovintų ir susmulkintų iki 1 mm diametro dalelių kukmedžio lapų, kuriuose deacetil-10 bakatino III kiekis nustatytas didelės skiriamosios galios skysčių chromatografija (HPLC) yra 0,08 % (arba 400 mg deacetil-10 bakatino III 500 g lapų). Esant 50°C 1 valandą maišoma ir tada filtruojama. Filtratas (1,97 litro), kurio pH 5,15, yra parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki pH 4,6 ir filtruojamas per asbestinio kartono lakštą Seitz'o filtre. Gaunama 1,8 litro filtrato.

20 300 cm³ filtrato yra ekstrahuojami 2 kartus po 150 cm³ tada 4 kartus po 60 cm³ metil-tret.butilo eterio (MTBE). Sujungti ekstraktai sukonzentravus duoda 620 mg kietos medžiagos, kuri ištirpinama 3 cm³ acetonitrilo, esant 70°C .

25

Atšaldžius iki $+4^{\circ}\text{C}$ ir išlaikius per naktį, išfiltruojama 28 mg kristalinio deacetil-10 bakatino III, HPLC analizės duomenimis turinčio 90 % grynos medžiagos. Po kristalinimo likęs vandeninis tirpalas turi 12,8 mg deacetil-10 bakatino III, (pagal HPLC).

30

3 PAVYZDYS

2 litrų talpos mikseryje su demineralizuotu vandeniu sutrinti 1 kg šviežiai nuskintų kukmedžio (Taxus baccata) lapų, kuriuose yra 69 % vandens ir (pagal HPLC analizės duomenis) 651 mg/kg deacetil-10 bakatino III.

35

Trynimas atliekamas per 10 nuoseklių operacijų, kiekvieną kartą imant po 100 g lapų ir 500 cm³ vandens esant temperatūrai artimai 20°C. Gautas mišinys yra filtruojamas per medvilninį audinį, paskui per popierių, plaunant iš viso 200 cm³ vandens. Surenkama 5000 cm³ filtrato arba 84,9 % bendro vandens tūrio (panaudotas vanduo ir vanduo buvęs lapuose). Gautas van-deninis tirpalas turi 72 g sausos medžiagos, kurioje yra 550 mg deacetil-10 bakatino III HPLC analizės duomenimis arba praktiškai teorinis kiekis 552,7 mg (84,9 % nuo 651 mg). Deacetil-10 bakatino III likučiai, esantys vandenyje, išigėrusiame į augalinę masę, gali būti išgauti tą masę plaunant vandeniu.

Vandeninis tirpalas (5000 cm³) yra praleidžiamas per 5 cm diametro koloną, kurios 10 cm aukščio yra užpildyta polistirendivinilbenzeno derva (Amberchrom CG 161 md^(R)) (Tosohaas, Suttgart, Vokietija).

Derva plaunama vandeniu, išdžiovinama, paskui pervedama į suspensiją metanolyje.

Nufiltravus ir filtratą sukonzentravus iki sauso būvio gaunama 15,5 g likučio, kuris ištirpinamas 100 cm³ etilo acetato. Filtravimu atskiriama 8,7 g netirpaus produkto, tada filtratas sukonzentruojamas iki 5 cm³ tūrio. Įdedama 30 cm³ acetonitrilo. Gaunamas skaidrus tirpalas, kuriame labai greitai pasirodo balti kristalai. Išlaikius vieną naktį +4°C temperatūroje, balti kristalai atskiriami filtravimu ir išdžiovinami. Gaunama 548 mg deacetil-10 bakatino III, solvatuoto viena molekulė acetonitrilo, išeiga 92 %.

HPLC su vidine normalizacija analizė rodo, kad šie kristalai turi 82 % deacetil-10 bakatino III.

Taigi deacetil-10 bakatino III išeiga yra 75,4 %.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Deacetil-10 bakatino III gavimo būdas, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakatiną III
5 gauna iš įvairių kukmedžio (Taxus sp.) dalių vandeninio
ekstrakto.

2. Deacetil-10 bakatino III gavimo būdas pagal 1 api-
brėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

10

- 1) sutrintas kukmedžio dalis apdoroja vandeniu,
- 2) nuo augalinės masės suspensijos vandenyje atskiria
vandeninį tirpalą, turintį deacetil-10 bakatino III,
- 3) iš vandeninio tirpalo deacetil-10 bakatiną III eks-
15 trahuoja organiniu tirpikliu,
- 4) deacetil-10 bakatino III organinį ekstraktą atskiria
nuo vandens fazės,
- 5) nuo gauto organinio ekstrakto atskiria tirpiklį,
- 6) likutį tirpina organiniame tirpiklyje ir deacetil-10
20 bakatiną III selektyviai kristalina,
- 7) atskiria išvalytą deacetil-10 bakatiną III.

25

3. Gavimo būdas pagal 1 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad:

30

- 1) sutrintas kukmedžio (Taxus sp.) dalis apdoroja van-
deniu,
- 2) nuo augalinės masės suspensijos vandenyje atskiria
vandeninį tirpalą, turintį deacetil-10 bakatino III,
- 3) iš vandeninio tirpalo deacetil-10 bakatiną III ad-
sorbuoja ant tinkamo nešiklio (sorbento),
- 4) deacetil-10 bakatiną III desorbuoja organiniu tir-
pikliu,
- 5) iš desorbato pašalina organinį tirpiklį,

- 6) likutį tirpina organiniame tirpiklyje ir deacetil-10 bakatiną III selektyviai kristalina,
7) atskiria gryną deacetil-10 bakatiną III.

- 5 4. Gavimo būdas pagal 2,3 apibrėžties punktus, b e s i -
s s k i r i a n t i s tuo, kad iš anksto išdžiovintas
ir sutrintas kukmedio dalis maišo su vandeniu, esant
temperatūrai tarp 20 ir 65°C.
- 10 5. Gavimo būdas pagal 4,5 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad sutrintas ir, jei reikia,
išdžiovintas kukmedžio dalis gauna smulkinimo ir džio-
vinimo operacijų metu, kurios gali būti atliekamos
prieš šviežių augalo dalių užšaldymą ir atšildymą, arba
15 išiterpti tarp užšaldymo ir atšildymo, arba eiti po
užšaldymo ir atšildymo šviežių augalo dalių.
- 20 6. Gavimo būdas pagal 4 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja nuo 2 iki 4 litrų
vandens kiekvienam kilogramui išdžiovintų ir sutrintų
augalo dalių.
- 25 7. Gavimo būdas pagal 4-6 apibrėžties punktus, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja demineralizuotą
vandenį.
- 30 8. Gavimo būdas pagal 4-6 apibrėžties punktus, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad operuojama veikiant
ultragarsu.
- 35 9. Gavimo būdas pagal 2 ar 3 apibrėžties punktą, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakati-
no III vandeninį tirpalą nuo suspenduotos augalinės
masės atskiria filtravimu, centrifugavimu arba dekan-
tavimu.

10. Gavimo būdas pagal 1 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad iš vandeninio tirpalo
deacetil-10 bakatiną III ekstrahuoja organiniu tir-
pikliu, parinktu iš eterių ir alifatinių esterių tarpo.
5
11. Gavimo būdas pagal 10 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad organinis tirpiklis
parenkamas iš metil-t.butilo eterio, etil-t.butilo
eterio, metil-n.butilo eterio, metil-n.amilo eterio,
10 etil-t.amilo eterio, t.butilizopropilo eterio, etilizo-
butilo eterio, t.butil-n.propilo eterio, etil-n.heksilo
eterio, etilo acetato, propilo acetato, izopropilo
acetato, n.butilo acetato, t.butilo acetato, metilo
t.butilacetato, t.butilo propionato, t.amilo acetato.
15
12. Gavimo būdas pagal 10 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad organinį tirpiklį parenka
iš metil-t.butilo eterio, etil-t.butilo eterio, etil-
acetato ir n.butilacetato.
20
13. Gavimo būdas pagal 10 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad operuojama su vandeniniu
tirpalu, kai pH yra mažesnis už 7.
- 25 14. Gavimo būdas pagal 10 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad vandeninio tirpalo pH yra
mažesnis už 6.
15. Gavimo būdas pagal 2 apibrėžties punktą, b e s i -
30 s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakatino III
organinį ekstraktą nuo vandeninio tirpalo atskiria de-
kantavimu.
16. Gavimo būdas pagal 2 apibrėžties punktą, b e s i -
35 s k i r i a n t i s tuo, kad iš organinio ekstrakto,
turinčio deacetil-10 bakatino III, tirpiklį pašalina

išplaunant vandeniniu silpnos bazės tirpalu, arba vandeniu, arba distiliavimu.

5 17. Gavimo būdas pagal 16 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad iš organinio ekstrakto
tirpiklį pašalina distiliuojant sumažintame slėgyje.

10 18. Gavimo būdas pagal 3 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad produktą adsorbuoja iš
vandeninio tirpalo jį praleidžiant per dervą.

15 19. Gavimo būdas pagal 18 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad derva yra polistirendivi-
nilbenzenas.

20. Gavimo būdas pagal 3 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakatino III
desorbiciją nuo dervos vykdo organiniu tirpikliu.

20 21. Gavimo būdas pagal 20 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad organinį tirpiklį parenka
iš alifatinių alkoholių, turinčių nuo 1 iki 3 anglies
atomų.

25 22. Gavimo būdas pagal 21 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad organinis tirpiklis yra
metanolis.

30 23. Gavimo būdas pagal 3 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad organinį tirpalą, turintį
deacetil-10 bakatino III, koncentruoja iki visiško iš-
džiūvimo.

35 24. Gavimo būdas pagal 23 apibrėžties punktą, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad koncentravimą vykdo
distiliuojant, arba distiliuojant sumažintame slėgyje.

25. Gavimo būdas pagal 2 arba 3 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad likutį, gautą pašalinus organinį tirpiklį, ištirpina kitame organiniame tirpiklyje arba jų mišinyje ir deacetil-10 bakatiną III selektyviai kristalina.
5
26. Gavimo būdas pagal 25 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad organinį tirpiklį parenka iš alifatinių nitrilų, pasirinktinai sumaišytų su alifatiniu alkoholiu, alifatiniu esteriu arba alifatiniu ketonu.
10
27. Gavimo būdas pagal 26 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nitrilai yra parenkami iš acetonitrilo ar propionitrilo.
15
28. Gavimo būdas pagal 26 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad alifatinį alkoholį parenka iš metanolio, etanolio, izopropanolio ir n-butanolio.
20
29. Gavimo būdas pagal 26 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad alifatinį esterį pasirenka iš etilo acetato, izopropilo acetato, n.butilo acetato ar t.butilo acetato.
25
30. Gavimo būdas pagal 26 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad alifatinį ketoną pasirenka iš acetono, metiletilketono, metilpropilketono, metil-n.butilketono, metilizobutilketono.
30
31. Gavimo būdas pagal 26 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad selektyvų kristalinimą vykdo acetonitrile, pasirinktinai sumaišytame su etanolio arba etilo acetatu, arba n.butilo acetatu, arba acetonu.
35

32. Gavimo būdas pagal 2 ar 6 apibrėžties punktą, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakati-
ną III atskiria filtravimu, dekantavimu arba centri-
fūgavimu.

5

33. Gavimo būdas pagal 1-32 apibrėžties punktus, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakati-
ną III išskiria iš kukmedžio žievės, kamieno, šaknų
arba iš lapų.

10

34. Gavimo būdas pagal 1-32 apibrėžties punktus, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad deacetil-10 bakati-
ną III išskiria iš kukmedžio lapų.

15

35. Gavimo būdas pagal 33 arba 34 apibrėžties punktą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kukmedis
priklauso vienai iš rūšių: Taxus baccata, Taxus bre-
vifolia, Taxus canadensis, Taxus cuspidanta, Taxus
floridana, Taxus media arba Taxus wallichiana.

20

36. Deacetil-10 bakatino III, gauto nuo 1 iki 36 api-
brėžties punktuose aprašytais būdais, panaudojimas Tak-
solo (taxol), Taksotero (Taxotere) arba jų dariniams
gauti.

25

37. Deacetil-10 bakatinas III, kuris yra gautas įdiegus
vieną iš gavimo būdų, aprašytų 1-35 apibrėžties punk-
tuose.