



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 23.II.1963 (P 100 844)

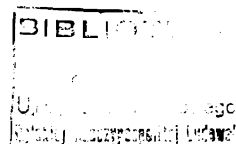
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 30.XI.1964

Kl. 12 o, 25/03

MKP C 07 c 167/40

UKD



Współtwórcy wynalazku: inż. Jadwiga Lipczuk, inż. Felicjan Mozołowski,
mgr inż. Zygmunt Zborucki, mgr inż. Edmund
Kwiatkowski, mgr Jerzy Włodyga, mgr Feliks
Gendorowicz, inż. Gabriel Steimaśzak

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób otrzymywania czystego kwasu dezoksycholowego z żółci

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania czystego kwasu dezoksycholowego z żółci zwierzęcej, zwłaszcza bydłowej.

Liczne patenty zagraniczne zawierają opisy różnych sposobów wyodrębniania z żółci zwierzęcej kwasu dezoksycholowego, przy czym sposoby te opierają się przeważnie na frakcjonowaniu wytrącaniu kwasów żółciowych solami magnezu i baru lub rozdzielaniu kwasów żółciowych drogą kilkakrotnych krystalizacji z alkoholu etylowego.

Sposoby te są na ogół dość skomplikowane, mało wydajne i prowadzą często do uzyskania tak zwanych kwasów choleinowych, to jest połączeń addycyjnych kwasu dezoksycholowego z innymi licznymi związkami organicznymi takimi jak: estry, eter, alkohole fenole i kwasy tłuszczowe.

Ta właściwość kwasu dezoksycholowego występowania w związkach addycyjnych z małymi nawet ilościami innych związków organicznych, a zwłaszcza kwasami tłuszczowymi spowodowała fakt podawania przez licznych autorów różnych temperatur topnienia tego kwasu żółciowego.

Badania Reichsteina i Sorkina (Helvetica Chim. Acta 25,797) (1942) potwierdzone w wielu innych pracowniach wykazały, że temperatura topnienia kwasu dezoksycholowego wynosi 176–177°C.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie z żółci, w skali przemysłowej, z dobrą wydajnością, drogą nieskomplikowanych operacji, czystego kwasu dezoksycholowego służącego jako odczyn-

2

nik i nadającego się w postaci soli sodowej do celów bakteriologicznych.

Sposób według wynalazku umożliwia również wyodrębnienie z mieszaniny kwasów żółciowych kwasu cholowego, który może być użyty jako odczynnik (po krystalizacji lub do utlenienia na kwas dehydrocholowy).

Według wynalazku mieszaninę kwasów żółciowych i tłuszczowych uzyskaną przez alkaliczną hydrolizę żółci i wytrącenie kwasem mineralnym, poddaje się działaniu octanu etylu usuwając tą drogą główną ilość kwasów tłuszczowych z mieszaniny kwasów żółciowych, głównie cholowego i dezoksycholowego i wyodrębnia się kwas dezoksycholowy w postaci soli magnezowej wraz z niewielką ilością soli magnezowej kwasu cholowego. Z pozostałego roztworu wytrąca się kwas cholowy przez zakwaszenie kwasem mineralnym.

Mieszaninę soli magnezowych kwasów dezoksycholowego i cholowego zadaje się wodnym roztworem kwasu octowego w celu otrzymania wolnych kwasów.

Po ochłodzeniu oddziela się np. przez odwirowanie wykrystalizowany surowy kwas dezoksycholowy, natomiast z roztworu przez rozcieńczenie wodą wydziela się resztę kwasu cholowego. Kwas dezoksycholowy zawierający jeszcze pewną ilość zanieczyszczeń, głównie kwasów tłuszczowych przeprowadza się działając lodowatym kwasem octowym, w połączenie addycyjne z kwasem octo-

wym, to jest w kwas acetocholeinowy (1 cząsteczka kwasu dezoksycholowego i 8 cząsteczek kwasu octowego). Temperatura topnienia tego związku wynosi 141—143°C.

Wykrystalizowany biały kwas acetocholeinowy, prawie całkowicie wolny od zanieczyszczeń poddaje się długotrwałej alkalicznej hydrolizie, najkorzystniej w rozcieńczonym roztworze ługu sodowego w temperaturze wrzenia, a w końcu wytrąca się kwasem mineralnym techniczny produkt, który po krystalizacji z uwodnionego 70%-ego alkoholu, użytego w ilości 3,5-krotnej daje czysty kwas dezoksycholowy. Produkt krystalizuje w postaci długich białych igieł o temperaturze topnienia 169—176°C.

Przykład. Do reaktora emaliowanego ładuje się 600 kg żółci bydlęcej oraz 60 kg wodorotlenku potasowego. Całość ogrzewa się do wrzenia, które utrzymuje się w ciągu 24 godzin. Shydrolizowaną żółć zadaje się kwasem solnym i wytrąca kwasy żółciowe, które następnie sączy się i przemywa wodą do zaniku reakcji kwaśnej. Mieszaninę kwasów żółciowych, jeszcze mokrą zadaje się octanem etylu i pozostawia do następnego dnia, po czym odwirowuje się i suszy. Otrzymuje się 24—28 kg kwasów żółciowych koloru zielono-brunatnego.

24 kg kwasów żółciowych rozpuszcza się na gorąco w 24 litrach 10%-wego ługu sodowego. Po rozpuszczeniu kwasów roztwór uzupełnia się wodą do 250 litrów i ogrzewa do wrzenia. W czasie wrzenia roztworu do reaktora wprowadza się 5,5 litra 50%-wego roztworu chlorku magnezu i w temperaturze tej utrzymuje się w ciągu 1 godziny. Wytrącony osad odsącza się i odrzuca. Przesącz wlewa się do reaktora, ogrzewa do wrzenia i dodaje 24 litry 50%-wego roztworu chlorku magnezu i w temperaturze tej utrzymuje się w ciągu 1 godziny. Wytrącony osad odsącza się i odrzuca. Przesącz wlewa się do reaktora, ogrzewa do wrzenia i dodaje 24 litry 50%-wego roztworu chlorku magnezu i w temperaturze tej utrzymuje się w ciągu 1 godziny. Wytrąca się dezoksycholan magnezu, który następnie odwirowuje się i suszy. Otrzymuje się około 10 kg soli magnezowej kwasu dezoksycholowego. Przesącz zadaje się kwasem solnym do wartości $\text{pH} = 2,5-3$. Wytrąca się przy tym kwas cholowy w ilości 10—12 kg, który odsącza się i przemywa wodą do zaniku reakcji kwaśnej.

Suchą sól magnezową kwasu dezoksycholowego rozpuszcza się na gorąco w 4-krotnej ilości 60%-wego kwasu octowego, sączy przez węgiel i poddaje krystalizacji. Wykrystalizowany kwas dezoksycholowy surowy odsącza się i suszy. Otrzy-

muje się 2,5—3 kg kwasu dezoksycholowego surowego. Przesącz rozcieńcza się 10-krotnie wodą, przy czym uzyskuje się resztę kwasu cholowego w ilości 3—5 kg. Wysuszony kwas dezoksycholowy surowy rozpuszcza się na gorąco w 4-krotnej ilości kwasu octowego lodowatego, sączy przez węgiel i poddaje krystalizacji. Wykrystalizowany kwas acetocholeinowy odsącza się i suszy. Otrzymuje się 1,3—1,5 kg kwasu acetocholeinowego o temperaturze topnienia 141—143°C. Suchy kwas acetocholeinowy poddaje się hydrolizie w 2%-wym roztworze ługu sodowego w ciągu trzech godzin w temperaturze wrzenia. Gorący roztwór sączy się przez węgiel, chłodzi i wytrąca kwas dezoksycholowy rozcieńczonym w stosunku 1 : 5 kwasem solnym. Wytrącony kwas dezoksycholowy odsącza się i przemywa wodą do zaniku reakcji kwaśnej. Następnie suszy się go w temperaturze 50—60°C. Otrzymuje się 1,1—1,2 kg kwasu dezoksycholowego o temperaturze topnienia 166—170°C.

Otrzymany kwas dezoksycholowy rozpuszcza się na gorąco w 3,5-krotnej ilości 70%-wego alkoholu etylowego, sączy przez węgiel i poddaje krystalizacji. Wykrystalizowany kwas dezoksycholowy odsącza się, przemywa oziębionym 70%-wym alkoholem i suszy w temperaturze 110°C. Otrzymuje się 600—750 g kwasu dezoksycholowego o temperaturze topnienia 169—176°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania czystego kwasu dezoksycholowego z żółci przez alkaliczną hydrolizę żółci, wytrącenie mieszaniny kwasów żółciowych, ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi oraz wyodrębnienie kwasu dezoksycholowego w postaci soli magnezowej wraz z niewielką ilością soli magnezowej kwasu cholowego i następnie zakwaszenie w celu wytrącenia surowego kwasu dezoksycholowego, znamienny tym, że surowy kwas dezoksycholowy przeprowadza się w połączenie addycyjne z lodowatym kwasem octowym, po czym z adduktu tego przez alkaliczną hydrolizę, wytrącenie kwasem mineralnym i ewentualną krystalizację wydzieła się czysty kwas dezoksycholowy.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces hydrolizy alkalicznej adduktu prowadzi się w temperaturze wrzenia najkorzystniej w rozcieńczonym roztworze ługu sodowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że końcową krystalizację kwasu dezoksycholowego prowadzi się korzystnie z wodnego roztworu alkoholu etylowego użytego w ilości 3,5-krotnej.

BIOL