

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61719

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.XII.1968 (P 130 878)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 20.I.1971

Kl. 12 p, 11/01

MKP C 07 g, 5/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Feliks Kaczmarek, Henryk Speichert, Maksymilian Ciesielski

Właściciel patentu: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania winianu ergotaminy ze sporyszu rasy ergotaminowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania winianu ergotaminy, leku o dużym znaczeniu terapeutycznym, ze sporyszu rasy ergotaminowej.

Znany jest z opisu patentowego nr 47405 sposób otrzymywania ergotaminy, polegający na ekstrakcji rozdrobnionego sporyszu chloroformu lub chlorkiem metylenu, przy czym w czasie ekstrakcji przepuszcza się przez mieszaninę gaz obojętny — dwutlenek węgla lub azot. Wyciąg alkaloidów zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość, zawierającą alkaloidy oraz zanieczyszczenia wyekstrahowane również przez rozpuszczalnik, której oczyszczenie wymaga dalszego i żmudnego procesu postępowania. W czasie ekstrakcji następuje częściowa izomeryzacja ergotaminy do formy prawoskrętnej, farmakologicznie nieczynnej, przy czym przeprowadzenie formy prawoskrętnej w fizjologicznie czynną odmianę lewoskrętną wymaga dodatkowych, kosztownych operacji i połączone jest z dużymi stratami.

Również opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 28275 wykazuje szereg niedogodności. Sporysz proszkuje się w obecności stałego dwutlenku węgla dla zapobiegania mazaniu, a następnie zwilża wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje alkaloidy kilkakrotnie acetonem. Po oziębieniu przesącza do temperatury -10°C połączone wyciągi zakwasza się kwasem fosforowym i wytrąca sole alkaloidów, dodając 1,2-krotną objętość eteru nadtlenkowego.

Sole alkaloidów zbierają się w dolnej warstwie, którą po oddzieleniu przemywa się ponownie eterem naftowym dla oddzielenia resztek acetonu i barwników.

2

Niezbędna jest specjalna aparatura chłodnicza, ponieważ proces wymaga ścisłego zachowania niskiej temperatury, w przeciwnym przypadku grozi izomeryzacja ergotaminy w pierwszej części procesu, gdy alkaloid znajduje się w postaci zasady.

Sposób według wynalazku polega na tym, że wysuszony sporysz uprzednio rozdrobniony na walcach korzystnie na płatki grubości około 1 mm, maceruje się po dodaniu wodnego roztworu kwasu winowego o stężeniu 2% — 4% wagowych w ciągu 6 godzin. Roztwór kwasu winowego stosuje się w stosunku wagowym do surowca wynoszącym 2 — 3:1. Zmacerowany surowiec przenosi się do ekstraktora i wyczerpuje wodnym roztworem kwasu winowego o stężeniu 0,5% — 1% wagowych do zaniku reakcji na alkaloidy sporyszowe z odczynnikiem Allporfa. Połączone wyciągi wodne alkaliczkuje się amoniakiem do wartości $\text{pH} = 8$, po czym ekstrahuje trzykrotnie tróchloroetylenem zastosowanym w stosunku objętościowym 1:5 do wyciągu wodnego. Po oddzieleniu wyciągu tróchloroetylenowego od fazy wodnej wytrąca się z niego winian ergotaminy przez dodanie stechiometrycznej ilości kwasu winowego w roztworze metanolem o stężeniu 2% — 4% wagowych. Wytrącony winian ergotaminy odsącza się, przemywa rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie eterem etylowym i oczyszcza w znany sposób poprzez wolną zasadę.

Sposób według wynalazku przez rozdrobnienie sporyszu na walcach stalowych na płatki grubości około 1 mm, zapewnia najkorzystniejsze warunki dla ekstrakcji ergotaminy z surowca. Stosowane dawniej proszkowanie su-

rowca powoduje zawsze powstawanie pyłu, który zapycha ekstraktory, a przechodząc do ekstraktu zanieczyszcza go mechanicznie. Zastosowanie do ekstrakcji wody, słabo zakwaszonej kwasem winowym o stężeniu 0,5% — 1% wagowych, która jest złym rozpuszczalnikiem dla wielu związków towarzyszących alkaloidom w sporyszu, przyczynia się do otrzymania bardzo czystych roztworów alkaloidów. Użycie kwasu winowego powoduje powstanie winianu ergotaminy, który stosunkowo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Środowisko wodne o niewielkim stężeniu kwasu winowego stabilizuje ergotaminę, która łatwo rozpada się pod wpływem światła, powietrza i podwyższonej temperatury. W środowisku alkalicznym następuje częściowo izomeryzacja ergotaminy do farmakologicznie nieczynnej formy prawoskrętnej, w środowisku kwaśnym po dłuższym okresie powstają aci-formy, również farmakologicznie nieczynne, natomiast nawet kilkudniowe pozostawienie roztworu wodnego słabo zakwaszonego kwasem winowym nie powoduje zmniejszenia aktywności farmakologicznej alkaloidu pod warunkiem nieprzekroczenia temperatury +25°C.

Wprowadzenie kwasów mineralnych, zamiast kwasu winowego, w dużym stopniu pogarszało wyniki ekstrakcji a roztwór kwasu octowego powodował przejście do roztworu substancji towarzyszących, co utrudniało znacznie dalszy przebieg procesu. Po zalkalizowaniu środowiska wodnego amoniakiem ergotamina przechodzi gładko do trójchloroetyleny, w przypadku użycia wodorowęglanu sodowego przechodzenie to jest utrudnione. W środowisku trójchloroetyleny alkaloid w postaci wolnej zasady powinien przebywać tylko przez krótki czas dla uniknięcia izomeryzacji, aż do chwili wytrącenia winianu ergotaminy metanolem roztworem kwasu winowego. Ścisłe przestrzeganie sposobu według wynalazku pozwala na utrzymanie produktu końcowego w postaci mikrokryształicznej o dużej czystości.

Wynalazek wyjaśnia bliżej, nie ograniczając jego zakresu, następujący przykład.

Przykład. 1 część wagową wysuszonego sporyszu rasy ergotaminowej, zawierającego 0,30% wagowych ergotaminy i 7% wagowych wilgoci, płatkuje się na walcach stalowych rozstawionych w taki sposób, żeby uzyskać płatki grubości około 1 mm. Tak przygotowany surowiec maceruje się po dodaniu 2 części wagowych wodnego roztworu kwasu winowego o stężeniu 4% wagowych w ciągu 6 godzin. Zmacerowany surowiec przenosi się do ekstraktora i wyczerpuje wodnym roztworem kwasu winowego o stężeniu 0,5% wagowych aż do zaniku w wycieku reakcji na alkaloidy sporyszowe z odczynnikami Allporta.

Połączone wyciągi wodne alkaliczne się amoniakiem do wartości pH = 8, po czym ekstrahuje trzykrotnie trójchloroetylenem w stosunku: 1 część objętościowa trójchloroetyleny na 5 części objętościowych wyciągu wodnego. Po oddzieleniu wyciągu trójchloroetylenowego od fazy wodnej wytrąca się z niego winian ergotaminy przez dodanie stechiometrycznej ilości kwasu winowego w postaci metanolowego roztworu o stężeniu 3% wagowych kwasu winowego. Wytrącony winian ergotaminy odsącza się i przemycza eterem etylowym a następnie przeprowadza się w wolną zasadę za pomocą roztworu wodorowęglanu sodowego. Zasadę rozpuszcza się w metanolu a uzyskany roztwór lewoskrętny ergotaminy po przesączeniu przeprowadza się powtórnie w winian jak opisano wyżej. Temperatura topnienia 180—182°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20}$ od —150 do —160 (dla wolnej zasady — w chloroformie). Wydajność 90% w stosunku do analitycznie oznaczonej zawartości ergotaminy w surowcu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania winianu ergotaminy ze sporyszu rasy ergotaminowej przez ekstrakcję rozdrobnionego surowca wodnym roztworem kwasu winowego, zalkalizowanie wyciągu amoniakiem, następną ekstrakcję rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą i strącenie winianu ergotaminy, **znamienny tym**, że wysuszony surowiec maceruje się w ciągu 6 godzin wodnym roztworem kwasu winowego o stężeniu 2 — 4% wagowych, zastosowanym w stosunku wagowym do surowca 2 — 3:1, następnie zmacerowany surowiec przenosi się do ekstraktora i wyczerpuje wodnym roztworem kwasu winowego o stężeniu 0,5 — 1% wagowych do zaniku reakcji na alkaloidy sporyszowe, po czym po zalkalizowaniu połączonych wyciągów wodnych amoniakiem do wartości pH = 8, ekstrahuje się je trzykrotnie trójchloroetylenem w zastosowanym stosunku objętościowym do wyciągu wodnego 1:5, po czym z oddzielonego od fazy wodnej wyciągu trójchloroetylenowego wytrąca się winian ergotaminy przez dodanie stechiometrycznej ilości kwasu winowego w roztworze metanolowym o stężeniu 2 — 4% wagowych, po czym uzyskany produkt odsącza się, przemycza rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie eterem etylowym i oczyszcza w znany sposób poprzez wolną zasadę.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że stosuje się wysuszony sporysz rozdrobniony na walcach na płatki grubości około 1 mm.