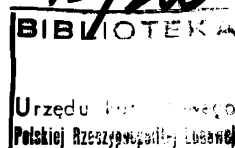


COYd 43/20



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47405

Kl. 12 p, 11/01
Kl. internat. C 07 g

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Filofarm”*)

Bydgoszcz, Polska

Sposób ekstrakcji alkaloidów sporyszu

Patent trwa od dnia 12 stycznia 1963 r.

Przy ekstrakcji alkaloidów sporyszu należy uwzględnić niezwykle małą ich stabilność. Alkaloidy sporyszu, posiadają strukturę polipeptydową, są wrażliwe na temperaturę, światło, hydrolizę, utlenianie i łatwo przechodzą w prawoskrętne izomery nieczynne biologicznie pod wpływem długotrwałego przebywania w rozpuszczalnikach organicznych, jak alkohole, oraz czynników chemicznych (pH środowiska).

Z tych względów stosowanie zwykłych sposobów ekstrakcji, polegających na maceracji ewentualnie perkolacji i zagęszczaniu ekstraktów prowadzi do zmiany struktury alkaloidów i nie daje dobrych wydajności.

Opracowana przez Stolla metoda wyodrębniania alkaloidów sporyszu oparta jest na ekstrakcji odtłuszczonego surowca benzenem, zagęszczaniu benzenu i krystalizacji tak zwanej zasady benzenowej (Stoll A. „Über Ergotamin“ Helv. Chim. Acta 28, 1283, 1954).

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest inż. Zdzisław Skibiński.

Inny sposób polega na ekstrakcji odtłuszczonego sporyszu toluenem i reekstrakcji alkaloidów do kwaśnego wodnego roztworu, z którego wydobywa się je przez wytrącanie amoniakiem.

Istnieje również sposób, według którego sporysz ekstrahuje się wodnym roztworem kwasu solnego, a alkaloidy wyodrębnia z tego roztworu przez wysalanie.

Istnieje sposób wyodrębniania alkaloidów oparty na ekstrakcji sporyszu trójchloroetylenem i adsorpcji alkaloidów na jonitach (A. Zawisza, T. Kuczyński „Wydzielanie alkaloidów sporyszu za pomocą wymienników jonowych“ Acta pol. Pharm. 17, 117, 1960).

Metody te posiadają poważne wady, jak konieczność stosowania większych ilości rozpuszczalników palnych (metoda Stolla, metoda Zakładów Richtera), zagęszczanie w podwyższonej temperaturze (metoda Stolla, metody klasyczne). Pozostały w ekstraktorach sporysz poekstrakcyjny, nasycony jest rozpuszczalnikami, które odzyskuje się przy zastosowaniu

dodatkowych i uciążliwych operacji jak przenoszenie mokrego sporyszu poekstrakcyjnego w celu odzyskania rozpuszczalnika.

Najpoważniejszym mankamentem tych metod jest długi czas ekstrakcji, trwający 5 do 10 dób w ciągu którego w alkaloidach zachodzą poważne zmiany powodowane przez procesy hydrolizy, izomeryzacji i utleniania. Wyciągi otrzymywane według tych metod są niskoprocentowe (zawierają zależnie od sposobu 0,02–0,1% alkaloidów) wskutek czego dalsze wyodrębnienie alkaloidów musi być poprzedzone zagęszczaniem roztworu w podwyższonej temperaturze, która działa destrukcyjnie, lub przez skomplikowane procesy adsorpcji na wymiennikach jonowych ewentualnie węgla i późniejszej elucacji, obniżając poważnie wydajność.

Sposób ekstrakcji według wynalazku usuwa wspomniane niedogodności. Polega on na ekstrakcji alkaloidów sporyszu na zimno organicznymi rozpuszczalnikami niepalnymi zwłaszcza chloroformem lub chlorkiem etylenu w sposób cykliczny w aparacie typu Soxhleta. Pierwszy cykl ekstrakcji połączony z wymieszaniem zmielonego sporyszu z rozpuszczalnikiem prowadzi się za pomocą sprężonego gazu obojętnego (CO_2 lub N_2) w celu utrzymania niskiej temperatury procesu ekstrakcji w atmosferze beztlenowej, jak również przyspieszenia dyfuzji alkaloidów do rozpuszczalnika.

Drugi cykl ekstrakcji połączony z jednoczesnym zagęszczaniem ekstraktów i zawracaniem zregenerowanego rozpuszczalnika do dalszej ekstrakcji prowadzi się w układzie zamkniętym pod zmniejszonym ciśnieniem co znacznie przyspiesza dyfuzję alkaloidów, skracając czas ekstrakcji i zmniejsza zużycie rozpuszczalnika. W tych warunkach zostają ograniczone do minimum procesy utleniania, hydrolizy, izomeryzacji oraz skrócony czas wyekstrahowania alkaloidów ze sporyszu do 36 godzin w skali przemysłowej, dzięki czemu jakość alkaloidów jest wyższa.

Krótki czas ekstrakcji alkaloidów sporyszu pozwala na podwyższenie wydajności ekstrakcji i zwiększenie zdolności przerobowej surowca.

Otrzymane wyciągi zawierają wyższy procent alkaloidów (1,2 do 1,6%) przez co ułatwione zostają dalsze procesy wyodrębnienia alkaloidów. Po wyczerpaniu alkaloidów ze sporyszu rozpoczyna się trzeci cykl, regeneracja rozpuszczalnika w ten sposób, że podgrzewa

się ekstraktor z zawartością wyekstrahowanego sporyszu i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje rozpuszczalnik a suchy poekstrakcyjny sporysz usuwa się z ekstraktora.

Przykład: 100 kg zmielonego odtuszczonego i zalkalizowanego sporyszu zawierającego 200–400 g alkaloidów wsypuje się górnym włazem 5 do ekstraktora 1 aparatu typu Soxhleta przedstawionego na schemacie i załewa 240 kg chloroformu lub chlorku etylenu.

W dolnej części ekstraktora 1 znajduje się dno sitowe 6, które uniemożliwia przejście sporyszu do instalacji i spełnia rolę filtra dla ekstraktu oraz wprowadzonego gazu. W pierwszej fazie ekstrakcji alkaloidów sporyszu stosuje się wymuszony ruch rozpuszczalnika za pomocą sprężonego gazu obojętnego (CO_2 lub N_2) w celu przyspieszenia dyfuzji alkaloidów do rozpuszczalnika. Zaworem 7 wprowadza się sprężony dwutlenek węgla lub azot do aparatu destylacyjnego 2 zaopatrzonego w manometr 8 i zawór bezpieczeństwa 9 a następnie rurą do dolnej części załadowanego surowcami ekstraktora 1, poprzez który przepierają się cząsteczki gazu do góry tworząc barbotaż i dokładne mieszanie się składników a nadmiar sprężonego gazu obojętnego z ekstraktora 1 wychodzi regulowanym zaworem bezpieczeństwa do instalacji wyciągowej. Po upływie 10 godzin takiego mieszania, stężenie alkaloidów w rozpuszczalniku i w sporyszu w ekstraktorze 1 wyrównuje się, wtedy przerywa się dopływ dwutlenku węgla lub azotu do aparatury, aparaturę szczelnie się zamyka i następuje drugi cykl ekstrakcji alkaloidów sporyszu połączony z zagęszczaniem ekstraktów i regeneracją rozpuszczalnika, którą prowadzi się bez udziału gazu obojętnego w układzie zamkniętym pod zmniejszonym ciśnieniem. Nadmiar ekstraktu chloroformowego w ekstraktorze 1 zaczyna przelewać się lewaram 10 samoczynnie z dolnej części ekstraktora 1 do podgrzewanego łaźnią wodną aparatu destylacyjnego 2 i za pomocą pompy próżniowej zaworem 11 zmniejsza się ciśnienie w całej aparaturze (ekstraktorze 1, chłodnicy 3, aparacie destylacyjnym 2 i całej instalacji) do tego stopnia, aby spływający rozpuszczalnik z ekstraktora 1 do aparatu destylacyjnego 2 destylował w granicach temperatury 30–40°C. Pary oddestylowanego rozpuszczalnika z aparatu destylacyjnego 2 przechodzą przez wymiennik ciepła 4 do chłodnicy 3 a skropliny czystego skondensowanego rozpuszczalnika ściekają z

chłodnicy 3, do górnej części ekstraktora 1, z którego przez cały czas ekstrakcji odpływa przez lewar 10 wytworzony nadmiar ekstraktu do aparatu destylacyjnego 2.

W ten sposób w aparacie destylacyjnym 2 gromadzi się stężony ekstrakt alkaloidów z którego zaworem 12 wypuszcza się około 8 litrów zagęszczonego ekstraktu i poddaje dalszym procesom izolacji (wytrącanie alkaloidów w postaci zasady). Pierwszy zagęszczony ekstrakt z danej partii sporyszu odbiera się po 12 godzinach (począwszy od początkowego cyklu ekstrakcji) z aparatu destylacyjnego 2 do którego przechodzi 60–65% alkaloidów zawartych w danym sporyszu, pozostała część alkaloidów w sporyszu ekstrahuje wolniej i trwa dodatkowo 24 godziny. Niezbędny czas potrzebny do całkowitego wyekstrahowania alkaloidów ze sporyszu o zawartości 0,2–0,40% alkaloidów wynosi 36 godzin. Otrzymane stężone ekstrakty alkaloidów są ciemno-brunatną cieczą, która zawiera 1,2–1,6% alkaloidów w zależności od procentowej zawartości alkaloidów w sporyszu. Z chwilą wyczerpania alkaloidów ze sporyszu w ekstraktorze 1 co wykazuje pobrana próba zaworem 13, cykl ekstrakcji alkaloidów ze sporyszu uważa się za zakończony i rozpoczyna się cykl następny polegający na regeneracji rozpuszczalnika ze sporyszu poekstrakcyjnego. Ponieważ rozkładowanie ekstraktora 1 i przenoszenie mokrego poekstrakcyjnego sporyszu jest bardzo uciążliwe, dlatego aparatura do ekstrakcji sporyszu została tak przystosowana, że spełnia rolę aparatu typu Soxhleta do ekstrakcji na zimno, pod zmniejszonym ciśnieniem, oraz wyparki próżniowej dwustronnie działającej. Zawarty rozpuszczalnik w sporyszu poekstrakcyjnym w ekstraktorze 1 wypuszcza się grawitacyjnie dolną rurą 10 do aparatu destylacyjnego 2, zamyka dolny zawór ekstraktora 1, który zawiera mokry sporysz poekstrakcyjny i energicznie podgrzewa parą wodną. Zawór 15 aparatu destylacyjnego 2 łączy się z pompą próżniową i zmniejsza ciśnienie w całej aparaturze w celu przyspieszenia destylacji rozpuszczalnika.

Zawarte cząsteczki rozpuszczalnika w sporyszu poekstrakcyjnym w ekstraktorze 1 zaczy-

nają wrzeć, pary ich przechodzą do górnej części chłodnicy, skraplają się i ściekają do aparatu destylacyjnego 2. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika wydala się suchy poekstrakcyjny sporysz z ekstraktora 1 wiażem 16 i ponownie ekstraktor ładuje świeżym surowcem.

Przy opisanym toku postępowania i zachowaniu podanych parametrów do wyciągów przechodzi 88–95% alkaloidów z surowca w stosunkowo krótkim okresie czasu. Pewne wahania zależą od gatunków i jakości sporyszu. Otrzymane alkaloidy posiadają dobrą jakość, zanieczyszczenia izomerami prawoskrętnymi i produktami rozkładu są mniejsze niż w alkaloidach otrzymanych przy sposobie ekstrakcji metodą długotrwałej perkolacji lub innych znanych sposobów ekstrakcji.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób ekstrakcji alkaloidów sporyszu za pomocą rozpuszczalników organicznym, znamieny tym, że ekstrakcję prowadzi się metodą cykliczną na zimno w aparacie typu Soxhleta za pomocą rozpuszczalników niepalnych, zwłaszcza chloroformu lub chlorku etylenu, w trzech cyklach w czasie 36 godzin, przy czym w pierwszym cyklu ekstrakcji trwającym 10–12 godzin rozdrobniony sporysz miesza się z rozpuszczalnikiem i przez mieszaninę przepuszcza się sprężony gaz obojętny, zwłaszcza dwutlenek węgla lub azot, w celu obniżenia temperatury procesu ekstrakcji i przyspieszenia dyfuzji alkaloidów w atmosferze beztlenowej, a drugi cykl ekstrakcji połączony z zagęszczeniem wyekstrahowanych alkaloidów w ekstrakcie i zwracaniem zregenerowanego rozpuszczalnika do dalszego obiegu prowadzi się w układzie zamkniętym, pod zmniejszonym ciśnieniem tak, aby temperatura wrzenia rozpuszczalnika w aparaturze nie przekroczyła 40°C, to jest granicy rozkładu alkaloidów, a następnie regenerację rozpuszczalnika ze sporyszu poekstrakcyjnego prowadzi się po zakończonym drugim cyklu ekstrakcji w tym samym aparacie Soxhleta pod zmniejszonym ciśnieniem.

Farmaceutyczna Spółdzielnia
Pracy „Filofarm“

