

ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

271 877

(21) PV. 5539-88.K
(22) Přihlášeno 10 08 88

(40) Zveřejněno 14 03 90
(45) Vydáno 16 09 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 172/00

401/00

(75) Autor vynálezu

HRDINA RADIM ing.CSc., NEPRAŠ MILOŠ ing.
DrSc., LUŇÁK STANISLAV RNDr., BEŠTOVÁ JANA
ing., FUKA JOSEF ing., KRÁLOVSKÝ JOSEF ing.,
KALHOUSOVÁ MARTA ing., KOTYK MILAN ing.,
PARDUBICE

(54)

Způsob přípravy previtaminu D₂

(57) Při přípravě previtaminu D₂ ozařováním eterového roztoku ergosterolu UV zářením v produkčním systému sestávajícím z několika reakčních článků se periodicky stanovuje u každého reakčního článku obsah ergosterolu v produktu, odcházejícím z reakčního prostoru. Podle získaných hodnot se upravuje rychlost průtoku roztoku ergosterolu reakčním prostorem na základě závislosti mezi průtokem, stupněm konverze ergosterolu a obsahem previtaminu v produktu. Stupeň konverze se udržuje v rozmezí 30 - 40 % a obsah previtaminu se pohybuje v rozmezí 23 - 28 % hmotnostních.

Vynález se týká způsobu přípravy previtaminu D_2 , a to jeho kineticky řízenou fotochemickou přeměnou ergosterolu.

Při výrobě vitamínu D_2 se příprava previtaminu D_2 provádí ozařováním eterového roztoku ergosterolu UV zářením. U zařízení tvořeného systémem několika ozařovacích boxů jde nátok suroviny do jednotlivých boxů z jednoho zásobníku eterového roztoku ergosterolu a produkt se jímá do společného odváděcího potrubí. Jak bylo ověřeno, nelze v takovém systému vymezeném z konstrukčního hlediska tvarem a velikostí ozařovacích boxů se zabudovanými zdroji UV záření vytvořit trvale takové podmínky, aby bylo zajištěno dosažení optimálního stupně konverze v každém jednotlivém reaktoru, a to ani při dodržení stejných konstrukčních parametrů zařízení. Analýza produktu ve společném odváděcím kanále dá jen průměrný výsledek, který nedává výpověď o průběhu reakce v jednotlivých boxech. Jak bylo analytickými zkouškami potvrzeno, mohou se hodnoty konverze v jednotlivých boxech od sebe lišit až o 50 %. Tím je ovlivněn jak výtěžek previtaminu, tak množství nežádoucích vedlejších látek v produktu. Tyto odchylky, které by pro jiný typ výroby mohly být nepodstatné, mají u popisovaného procesu velký význam, protože je-li dosaženo určitého stupně konverze ergosterolu, dochází při dalším ozařování prakticky pouze k tvorbě vedlejších látek a nikoli previtaminu. Takže ačkoli celková konverze ergosterolu ve sběrném potrubí ze všech boxů má žádoucí hodnotu (tzn. že některé boxy docilují vyšší, některé nižší hodnoty konverze), není výtěžek previtaminu maximální. Předpokládáme-li konstantní koncentraci eterového roztoku ergosterolu (C_0) a trvale zabudovaný zdroj UV záření (intenzity I_0), lze v daném systému ovlivnit stupeň konverze (K) jedinečně rychlostí průtoku eterového roztoku (Q) jednotlivými ozařovacími boxy. Z těchto zjištěných skutečností se vychází při postupu přípravy previtaminu D_2 fotochemickou přeměnou ergosterolu, který je předmětem tohoto vynálezu.

Postup spočívá v tom, že se v produkčním systému, sestávajícím z několika reakčních článků, ve kterém dochází k ozařování esterového roztoku ergosterolu UV zářením, stanovuje periodicky v rozmezí jednoho až čtyř týdnů u každého reakčního článku obsah ergosterolu a previtaminu odcházejícím z reakčního prostoru. Podle získaných hodnot se upravuje rychlost průtoku roztoku ergosterolu reakčním prostorem na základě závislosti mezi rychlostí průtoku, stupněm konverze ergosterolu a obsahem previtaminu v produktu a sice podle vztahu

$$Q_2 = \frac{K_1 Q_1}{K_2},$$

kde Q_2 je nová rychlost průtoku roztoku reaktorem, Q_1 je původní rychlost průtoku, K_1 je stupeň konverze zjištěný na základě analytického stanovení obsahu ergosterolu v produktu při rychlosti průtoku Q_1 a K_2 je zvolený optimální stupeň konverze ergosterolu, který se přitom udržuje v rozmezí 30 až 40 %, což odpovídá obsahu previtaminu v produktu v rozmezí 23 až 28 % hmot. Jak bylo zjištěno, optimálního složení produktu charakterizovaného obsahem previtaminu okolo 26 % lze dosáhnout při stupni konverze ergosterolu 30 až 40 %. Příslušnou rychlost průtoku, která tyto parametry zajistí, lze určit z kinetických rovnic

$$\begin{aligned} -dc_e/dt &= I_0 f_e & c_e & \dots \text{koncentrace ergosterolu} \\ dc_p/dt &= I_0 f_p & c_p & \dots \text{koncentrace previtaminu} \end{aligned}$$

Úpravou první rovnice získáme vztah mezi konverzí ergosterolu a dobou ozařování t

$$1 - c_e/c_0 = K = I_0 f_e t / c_0$$

Je-li objem reaktoru V potom vztah mezi konverzí ergosterolu a rychlostí průtoku je

$$K = \frac{I_0 f_e V}{c_0 Q}$$

Pro dané konkrétní provedení jsou veličiny I_0 , c_0 , V konstantní. Funkční vztah f_e (respektive f_p) se pro daná Q určí analyticky, stanovením konverze (respektive koncentrace previtaminu) ergosterolu v ozářeném roztoku. Pro malé odchylky hodnot konverze od požadované lze upravit průtok reaktorem podle vztahu

$$K_1/K_2 = Q_2/Q_1$$

kde K_1 je stupeň konverze zjištěný na základě analytického stanovení obsahu ergosterolu v produktu při dané rychlosti průtoku Q_1 , K_2 je zvolený optimální stupeň konverze (v rozmezí 30 až 40 %), Q_2 je nová rychlost průtoku roztoku reaktorem.

Postup podle vynálezu je blíže osvětlen v následujících příkladech.

Příklad 1

Z ozařovacích boxů 1 až 9, do kterých natékal roztok ergosterolu rychlostí 25 l.h^{-1} byly na výstupu odebrány vzorky ozářených roztoků. Vysokoučinnou kapalinovou chromatografií (přístroj Varian AG-model 5020, kolona nerez $250 \times 6 \text{ mm}$, náplň kolony Lichrosorb RP 18, mobilní fáze methanol) byly v ozářených roztocích stanoveny hodnoty konverze ergosterolu a obsahu previtaminu.

| č. boxu | konverze % | previtamin % |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| 1 | 43,4 | 29,5 |
| 2 | 35,0 | 25,9 |
| 3 | 24,2 | 18,4 |
| 4 | 30,4 | 22,8 |
| 5 | 47,2 | 30,7 |
| 6 | 54,0 | 32,4 |
| 7 | 38,0 | 27,4 |
| 8 | 39,5 | 28,0 |
| 9 | 38,0 | 27,4 |
| průměrná hodnota sběrné potrubí | 38,9 | 26,9 |

Na základě těchto výsledků byly upraveny podle vztahů

$$Q_2 = K_1 Q_1 / K_2 \quad \text{a} \quad Q_2 = K_1 \cdot 25 / 35$$

nátoky do jednotlivých boxů takto:

| č. boxu | nátok l.h^{-1} |
|---------|-------------------------|
| 1 | 31 |
| 2 | 25 |
| 3 | 17 |
| 4 | 22 |

| č. boxu | nátok $l \cdot h^{-1}$ |
|---------|------------------------|
| 5 | 34 |
| 6 | 38 |
| 7 | 27 |
| 8 | 28 |
| 9 | 27 |

Změnou průtoku se tak konverze ergosterolu v jednotlivých boxech upravila na žádanou hodnotu 35 %, obsah previtaminu na cca 26 %. Znamená to, že před úpravou průtoků byla spotřeba ergosterolu na výrobu 1 kg previtaminu (po izolaci nezreagovaného ergosterolu) rovna 1,446 kg. Po úpravě průtoků činí norma spotřebovaného ergosterolu 1,346 kg/1 kg previtaminu.

Příklad 2

Z ozařovaných boxů 1 až 8, do kterých natékal roztok ergosterolu rychlostí $20 l \cdot h^{-1}$ byly na výstupu odebrány vzorky ozářených roztoků. Spektrofotometricky (spektrofotometr Perkin Elmer 555, metoda druhé derivace) byl určen stupeň fotochemické přeměny - konverze ergosterolu a vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií byl stanoven obsah previtaminu,

| č. boxu | konverze % | previtamin % |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| 1 | 49,5 | 31,7 |
| 2 | 54,2 | 33,1 |
| 3 | 55,2 | 33,1 |
| 4 | 50,1 | 32,0 |
| 5 | 49,5 | 32,0 |
| 6 | 51,4 | 32,8 |
| 7 | 48,8 | 31,7 |
| 8 | 48,8 | 31,7 |
| průměrná hodnota sběrné potrubí | 50,9 | 32,3 |

Na základě těchto výsledků byly upraveny podle vztahu

$$Q_2 = (K_1 \cdot 20) / 35$$

nátoky do jednotlivých boxů takto:

| č. boxu | nátok $l \cdot h^{-1}$ |
|---------|------------------------|
| 1 | 28 |
| 2 | 31 |
| 3 | 32 |

| č. boxu | nátok l.h ⁻¹ |
|---------|-------------------------|
| 4 | 29 |
| 5 | 28 |
| 6 | 29 |
| 7 | 28 |
| 8 | 28 |

Změnou průtoku se tak konverze ergosterolu v jednotlivých boxech upravila na žádanou hodnotu 35 % a obsah previtaminu na cca 26 %. Znamená to, že před úpravou průtoků byla spotřeba ergosterolu na výrobu 1 kg previtaminu (po izolaci nezreagovaného ergosterolu) rovna 1,575 kg. Po úpravě průtoků činí norma spotřebovaného ergosterolu 1,346 kg/kg previtaminu.

Výhodou postupu podle vynálezu je zvýšení výtěžků previtaminu o 5 až 15 % bez technických zásahů, bez úpravy zařízení i vlastního výrobního postupu.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy previtaminu D₂ fotochemickou přeměnou ergosterolu, vyznačující se tím, že se periodicky v intervalech jednoho až čtyř týdnů stanovuje analyticky u každého reakčního článku obsah ergosterolu a previtaminu v produktu odcházejícím z reakčního prostoru a podle získaných hodnot se upravuje rychlost průtoku roztoku ergosterolu reakčním prostorem na základě závislosti mezi průtokem, stupněm konverze ergosterolu a obsahem previtaminu v produktu vyjádřeným vztahem

$$Q_2 = \frac{K_1 Q_1}{K_2}$$

kde Q₂ je nová rychlost průtoku roztoku reaktorem, Q₁ je původní rychlost průtoku roztoku reaktorem, K₁ je stupeň konverze zjištěný na základě analytického stanovení obsahu ergosterolu v produktu při rychlosti průtoku Q₁ a K₂ je zvolený optimální stupeň konverze, který se udržuje v rozmezí 30 až 40 %, při obsahu previtaminu v produktu v rozmezí 23 až 28 % hmotnostních.