



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 881

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/48

(22) Přihlášeno 18 05 87

(21) PV 3577-87.B

(40) Zveřejněno 15 12 88

(45) Vydáno 15 12 89

(75)
Autor vynálezu

CVAK LADISLAV ing., ANDRÝSEK STANISLAV ing., ELIS TOMÁŠ ing.,
LINDOVSKÝ JAROMÍR, OPAVA, STUHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ,
KRAJÍČEK ALOIS PhMr., RÖDER LUBOMÍR ing., ORLÍK EMIL RNDr.,
SPÁČIL JIŘÍ PhMr., OPAVA

(54) Způsob izolace síranu ergotaminia

(57) Síran ergotaminia je důležitý mezipro-
dukt výroby terapeuticky užívaných vianů
ergotaminia a methansulfonanu dihydroergo-
taminia. Podle dosud známých postupů se námel
vyextrahoval vhodným rozpouštědlem a ze zís-
kaného surového extraktu se připravil suro-
vý ergotamin, který se v dalším stupni pře-
vedl na síran ergotaminia. Postup umožňuje
připravit síran ergotaminia přímo ze suro-
vého ether-ethanolového nebo ether-methano-
lového extraktu námele tak, že se surový
extrakt rozmíchá s vodným roztokem kyseliny
sírové a krystalický síran ergotaminia se
vyloučí ve vodné fázi, z níž se izoluje filt-
rací.

Vynález se týká způsobu izolace síranu ergotaminia.

Síran ergotaminia je klíčový meziprodukt přípravy terapeuticky důležitých námelových alkaloidů, vínanu ergotaminia mesylátu dihydroergotaminia, které se z něj připravují např. podle čs. vynálezu č. 219 420.

Dosud známé postupy přípravy síranu ergotaminia z námele jsou v podstatě dvoustupňové. V prvním stupni se vyextrahuje námel a extrakt se převede na surový ergotamin a ve druhém stupni se surový ergotamin převede na síran ergotaminia.

Extrakcí námele se zabývá celá řada československých i zahraničních vynálezů; čs. vynálezy 85 995, 113 109, 208 351; tajné čs. vynálezy 1 228, 10 942, 10 944, 10 945; německý patent 47 315; NSR patenty 697 760, 1 125 940, 1 240 871; polské patenty 40 884, 47 405, 61 719; patenty NDR 10 059, 28 275, 91 665; SSSR patent 177 039; maďarský patent 152 934; francouzský patent 2 460 955 a USA patent 2 120 635.

Jednotlivé postupy se liší jak druhem extrakčního činidla, tak i způsobem zpracování extraktu na surový souhrn alkaloidů. Jako extrakční činidlo se používají čistá organická rozpouštědla - ether, toluen, aceton, octan ethylnatý, dichlormethan, trichlorethylen a chloroform; směsi organických rozpouštědel - ether s alifatickými alkoholy; roztoky organických karboxylových kyselin v organických rozpouštědlech - kyselina vinná v methanolu, kyselina octová v trichlorethylenu anebo roztoky organických karboxylových kyselin ve směsi vody s organickým rozpouštědlem - kyselina šťavelová ve vodném ethanolu.

Každé extrakční činidlo má své výhody i nevýhody. Nepolární rozpouštědla extrahují vedle alkaloidů tuky, kterých námel obsahuje až 30 %, ale extrahují jen málo polárních balastních látek. U polárních rozpouštědel je tomu naopak, extrahují málo tuků, ale hodně polárních balastů. Tomu odpovídá i další zpracování surového extraktu. V případě nepolárních organických rozpouštědel nemísitelných s vodou následuje většinou extrakce do vodného roztoku vhodné kyseliny - buď přímo, nebo po zahuštění a vysrážení surového souhrnu alkaloidů. Často se užívá i sorpce na různé materiály - oxid hlinitý, silikagel.

V případě polárních rozpouštědel mísitelných s vodou následuje naředění vodou - často po přihoštění, alkalizace a extrakce do organického rozpouštědla. Surový souhrn se izoluje vysrážením vhodným rozpouštědlem (petroléter), anebo se alkaloidy převedou zpět do vodného roztoku kyseliny a surový souhrn alkaloidů se vysráží.

Často je využita rovněž adsorpce alkaloidů z vodné fáze na ionexy, nebo jiný sorbent - např. bentonit. O výhodnosti jednotlivých postupů často rozhodují ekonomické faktory - cena surovin, pracnost, složitost a dostupnost výrobního zařízení, ale i dostupnost surovin v jednotlivých zemích v určité době.

Ze surového ergotaminu se v dalším stupni připravuje síran ergotaminia. Cílem operace je převést ergotaminin, který se vždy v surovém ergotaminu v menší či větší míře objevuje v důsledku epimerizace během izolačního procesu na ergotamin a odstranit nežádoucí minoritní alkaloidy a balastní látky do matečných louhů. V podstatě se používá postup podle Stolla (Helv. Chim. Acta 28, 1 283, /1945/), který byl několikrát modifikován (tajný čs. patent č. 343; Acta Pol. Pharm. XXII, 237 (1965/)).

Nedostatky dosud známých postupů odstraňuje postup podle vynálezu. jeho podstata spočívá v tom, že se surový extrakt získaný bateriovou extrakcí ergotaminového námele smísí etheru s 5 až 12 % obj. methanolu nebo ethanolu rozmíchá s maximálně jednou čtvrtinou objemového dílu vodného roztoku kyseliny sírové o koncentraci 0,1 až 1,0 %, přičemž se ve vodné fázi vyloučí krystalický síran ergotaminia, který se izoluje filtrací.

Postup podle vynálezu umožňuje získat síran ergotaminia přímo ze surového extraktu námele

a nevyžaduje izolaci surového souhrnu alkaloidů v pevném stavu, tak jak to vyžadují dosud známé postupy. Surový ether-ethanolový, nebo ether-methanolový extrakt se získá extrakcí neodtučněného námele, např. postupem podle čs. vynálezu č. 85 995, který chrání použití směsi etheru s maximálně 25 % obj. nižšího alifatického alkoholu. Podmínkou izolace síranu ergotaminia ze surového ether-ethanolového, nebo ether-methanolového extraktu postupem podle vynálezu je koncentrace alkoholu 5 až 12 % obj. V takovém případě bývá koncentrace alkaloidů v extraktu získaným bateriovým způsobem 1 až 4 g/l. Po přidavku vodného roztoku kyseliny sírové k takto připravenému surovému extraktu dojde k vyloučení krystalického síranu ergotaminia ve vodné fázi, případně na fázovém rozhraní. Tohoto překvapivého efektu je dosaženo:

1. vysokým obsahem alkaloidů v surovém extraktu
2. nízkou rozpustností síranu ergotaminia jak v etheru, tak ve vodě
3. vhodným obsahem ethanolu, případně methanolu v extraktu
4. vhodným poměrem objemu surového extraktu a vodného roztoku kyseliny sírové

Výtěžek získaného síranu ergotaminia bývá 60 až 85 % všech alkaloidů obsažených v surovém extraktu a závisí na obsahu alkaloidů v extraktu (a tedy i v námelu) a na alkaloidové čistotě surového extraktu. Doprovodné alkaloidy včetně ergotaminu zůstávají v matečných louskách, zejména ve vodné fázi. Lze je získat známými postupy a použít např. pro přípravu kyseliny lysergové.

Krystalický síran ergotaminia získaný postupem podle vynálezu je velmi čistý, o čemž svědčí kvalita a výtěžek vodné acetonové báze z něj získané. Pro ilustraci uvádíme stejné parametry vodné acetonové báze, získané ze síranu ergotaminia vyrobeného stávajícím postupem a vodné acetonové báze získané ze síranu ergotaminia vyrobeného postupem podle vynálezu. Oba sírany ergotaminia byly získány ze stejného námele.

	postup	
	stávající	podle vynálezu
výtěžek vodné acetonové báze	78 %	81 %
obsah ergostinu	0,7 % hmot.	0,6 % hmot.
obsah ergocristinu	0,1 % hmot.	0,1 % hmot.
obsah 8-hydroxyergotaminu	0,3 % hmot.	0,2 % hmot.
obsah ergotamininu	0,5 % hmot.	0,5 % hmot.

Postup podle vynálezu blíže vysvětlí následující příklad.

P ř í k l a d

10 kg námele obsahujícího 0,60 % hmot. alkaloidů, z toho 90 % hmot. ergotaminu, bylo pomleto a provlhčeno 2 l 5 % hmot. vodného roztoku uhličitanu sodného. Po 4 h byl námel rozdělen na 10 dílů a vyextrahován bateriovým postupem směsí etheru a ethanolu v poměru 9:1. Bylo získáno 30 l surového extraktu. Surový extrakt byl rozmíchán s 3 l 0,5 % hmot. vodného roztoku kyseliny sírové. Po 5 minutách míchání byly fáze odděleny. Krystalický síran ergotaminia vyloučený ve vodné fázi byl odfiltrován a promyt etherem. Po usušení bylo získáno 48 g síranu ergotaminia o celkovém obsahu 79,3 % ergotaminu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob izolace síranu ergotaminia ze surového extraktu získaného bateriovou extrakcí ergotaminového námele směsí etheru z 5 až 12 % obj. methanolu nebo ethanolu vyznačený tím, že se surový extrakt rozmíchá s maximálně jednou čtvrtinou objemového dílu vodného roztoku kyseliny sírové o koncentraci 0,1 až 1,0 % hmot., přičemž se ve vodné fázi vyloučí krystalický síran ergotaminia, který se izoluje filtrací.