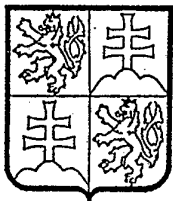


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 343

(11) Číslo dokumentu :

(21) Číslo přihlášky : 6166-85.H

(22) Přihlášeno : 29 08 85

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : 86

(51) Int. Cl.⁵ :

A 23 L 1/22

A 23 L 1/221

(40) Zveřejněno : 15 01 92

(47) Uděleno : 20 03 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

(73) Majitel patentu : DEGUSSA AG, FRANKFURT AM MAIN (DE)

(72) Původce vynálezu : ISAAC OTTO dr., HANAU,
CARLE REINHOLD dr., RÖDERMARK,
DÖLLE BERND dr., LANGEN (DE)

(54) - Název vynálezu : Způsob výroby heřmánkových extraktů
bohatých na flavon

(57) Anotace : Extrakty se získávají
extrakcí heřmánkových květních křídlatých
lístků a heřmánkové drogy alifatickými
jednomocnými nebo vícemocnými alkoholy
s 1 až 6 atomy uhlíku, obsahujícími po-
případě vodu, přičemž v případě použití
směsi s vodou činí podíl alkoholu mezi
40 a 100 % hmotnostními, při teplotě
10 až 50 °C.

Vynález se týká způsobu výroby heřmánkových extraktů bohatých na flavon.

K výrobě extraktů z heřmánku se obvykle používá celkové drogy. Ta sestává ze sušených květenství včetně příslušných zbytků nati. Květenství se skládají z květních lůžek se zákrovem 12 až 20 jazýčkovitých (paprskových) květů a četných trubkovitých květů. Podíl jazýčkovitých květů u celkové drogy se pohybuje mezi 5 až 6 %, podíl trubkovitých květů mezi 67 až 69 % a zbytek připadá na květní lůžka se zákrovem a květní lodyhou.

Podle stavu zralosti květenství při sklizni, způsobu sušení, zpracování, balení a skladování se rozpadá část celkové drogy na jednotlivé části, přičemž se vytváří heřmánkový odpad (drť) sestávající především z trubkovitých květů, a křídlaté látky sestávající zejména z jazýčkovitých květů. Tyto listky a tento heřmánkový odpad se obvykle odstraňují síťováním už při získávání drogy.

Heřmánkový odpad a křídlaté listky nalézají použití ve směsi s jemně nařezaným heřmánkem (tj. "řezanka" heřmánku) jako náplň do sáčků pro přípravu nálevů. Heřmánkový odpad se kromě toho používá k získání osiva.

Pro přípravu extraktů z heřmánku se obvykle používá celková heřmánková droga převážně zbavená odpadu a křídlatých listků. V takové celkové droze však není již důležitý flavon apigenin a jeho glykosidy nebo už jenom v malém množství, protože tyto obsahují látky se vyskytují převážně v křídlatých listcích. Vzhledem k význačně muskulotropně spasmolytickému účinku apigeninu a rovněž spasmolyticky účinných apigeninových glykosidů jsou terapeuticky zajímavé extrakty s vysokým obsahem těchto flavonů.

Protože tyto křídlaté listky mají mnohem nižší obsah silice než trubkovité květy, popřípadě nedotčená květenství, nepoužívalo se jich dosud pro extrakci heřmánku za účelem získávání heřmánkových extraktů.

S překvapením bylo nyní shledáno, že při extrakci rozpouštědly používanými obvykle k extrakci heřmánku lze nahradit část květenství, popřípadě část dosud používané celkové drogy křídlatými listky, aniž klesne obsah silice a jeho součástí. Takto se získává heřmánkový extrakt s vyšším obsahem flavonů (zejména apigeninu a jeho glykosidů), při prakticky nezměněném obsahu silice.

Předmětem vynálezu je způsob výroby heřmánkových extraktů bohatých na flavon, vyznačující se tím, že se extrakty získávají extrakcí heřmánkových květních křídlatých listků a heřmánkové drogy alifatickými jedno- nebo více- mocnými alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, obsahujícími popřípadě vodu, přičemž v případě použití směsí s vodou činí podíl alkoholu mezi 40 a 100 % hmotnostními, při teplotě 10 až 50 °C.

Při způsobu podle vynálezu se používá výše popsané celkové drogy heřmánku (bez podílu heřmánkového odpadu křídlatých listků) nebo obvyklé drogy heřmánku, u kterých se neostraňují částečně opadlé trubkové květy. Heřmánek, který má být extrahován (příkladem květy heřmánku, všechny odrůdy druhu *Matricaria recutita*) nemá být skladován za obvyklých podmínek skladování pokud možno ne déle než jeden rok, protože jinak dochází k významné ztrátě silice a jeho složek. Heřmánek má být sušen obvyklým způsobem, například pomocí umělého přívodu vzduchu nebo také sušením na slunečním světle (při teplotě například 30 až 70 °C, případně i při teplotách až 100 °C). Výhodně se má sušení provádět ihned po sklizni a v tenkých vrstvách (například o tloušťce 5 až 20 cm) při teplotě vzduchu nepřevyšující teplotu 50 °C se zamezením přímého slunečního světla. Obsah vlhkosti používané drogy činí všeobecně 3 až 15 %, zejména 8 až 10 %.

Pro způsob podle vynálezu je obzvláště výhodná droga heřmánku (materiál k extrakci) s obsahem silice alespoň 750 mg, například 750 až 1200 mg na 100 g heřmánku, s obsahem azulenu alespoň 50 mg, například 50 až 250 mg na 100 g heřmánku a s obsahem bisabololu alespoň 150 mg, například 150 až 300 mg na 100 g heřmánku. U heřmánku se může jednat o diploidní nebo tetraploidní heřmánek. Pro způsob výroby podle vynálezu je výhodná heřmánková droga podle OE-patentového spisu č. 24 92 302, jakož i OE-patentových přihlá-

šek P 34 23 207 a P 34 46 216.

Používané křídlaté lístky mohou pocházet ze stejného heřmánku. Křídlaté lístky mohou pochopitelně pocházet i z heřmánku jiné provenience.

Lze používat čerstvých nebo sušených křídlatých lístků. Jako čerstvé křídlaté lístky heřmánku jsou míněny ty, které se extrahují do 24 hodin po česání, nebo se zmrazují během této doby.

Podíl křídlatých lístků, který je přidáván ke droze heřmánku, činí například 5 až 30, s výhodou 10 až 20 hmotnostních dílů sušených křídlatých lístků, vztaženo na 100 hmotnostních dílů použitého drogového materiálu, tj. droga s obvyklým podílem křídlatých lístků od 5 do 6 hmotnostních procent, nebo droga, u které byly odstraněny síťováním křídlaté lístky (jazyčkovité květy).

Poměr přidávaných sušených křídlatých květů k sušeným květenstvím heřmánku /trubkovité květy a květní lůžka se zákrovem a podílem květních lodyh/ obnáší například: 1 ku 9 až 1 ku 2, 3, s výhodou 1 ku 4 hmotnostním dílům. Pokud se používá křídlatých lístků ve formě čerstvých křídlatých lístků, je zapotřebí použít odpovídajícího vyššího množství křídlatých lístků /to znamená hmotnostního množství, které odpovídá ekvivalentu drogy/. Všeobecně se u čerstvých křídlatých lístků používá troj- až pětinasobného hmotnostního množství, zejména čtyř- až pětinasobného hmotnostního množství oproti množství, kterého se používá v případě sušených křídlatých lístků.

Křídlaté lístky /jazyčkovité květy/ obsahují jenom asi 12 % silice obsažené v květech heřmánku.

Květy heřmánku a křídlaté lístky mohou být rozdrobněny. U květů je však příznivější, jsou-li pokud možná nerozdrobněny. Křídlaté lístky lze před extrakcí smíchat homogenně s drogou heřmánku. Provádí-li se extrakce za použití míchaček vzniká homogenní směs křídlatých lístků s použitou drogou v průběhu extrakce; předchozí smíchání křídlatých lístků a drogy není pak nutné. Je rovněž možné drogu heřmánku a křídlaté lístky odděleně extrahovat uvedenými činidly a extrakty spojit, přičemž extrakt křídlatých lístků se účelně zahustí za šetrných podmínek /na příklad ve vakuu/.

K provedení způsobu podle vynálezu lze používat míchacích zařízení, například takzvaných korýtkových míchacích zařízení, perkolátorů a jiných vhodných extrakčních zařízení. Teplota při extrakci činí například 10 až 50 °C. Chlazení není potřebné.

Provádí-li se extrakce pomocí míchaček, má se nastavit počet otáček zejména tak, aby oběžná rychlost bodu na obvodě míchačky činila 2,8 až 1,4 m/s., přičemž doba extrakce má činit s výhodou 15 minut až 3 hodiny, výhodně 30 až 120 minut.

Pro míchačku o poloměru 55 cm je například příznivá rychlost otáčení 50 až 250 otáček za minutu, přičemž doba extrakce je pak například 15 minut až 3 hodiny. S výhodou se volí u míchačky této velikosti rychlost otáčení od 50 do 250 otáček za minutu, přičemž postačující doba extrakce je 15 až 120 minut.

Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu zejména přímé nebo rozvětvené alifatické jedno nebo vícemocné alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, jako například methanol, ethanol, propan-2-ol, butanol, glycerol, solketal (tj. 2-dimethyl-4-oxymethyl-1,3-dioxolan) a podobné, jakož i směsi těchto rozpouštědel s vodou.

Lze použít i směsí těchto rozpouštědel. Minimální množství rozpouštědel činí dva díly rozpouštědla na jeden díl drogy. Všeobecně se používá 2 až 20 dílů rozpouštědla na jeden díl drogy, zejména 3 až 10 dílů rozpouštědla na jeden díl drogy.

Extrakty heřmánku získané podle vynálezu obsahují nejméně 80 mg, s výhodou 90 až 170 mg přirozených flavonů na 100 g, přičemž se převážně jedná o apigenin a glykosidy apigeninu (vztaženo na apigenin).

Obsah silice v heřmánkových extraktech připravených podle vynálezu činí nejméně 80 mg, s výhodou 120 až 150 mg na 100 g.

Obsah přirozených flavonů (apigeninu a jeho glykosidů) v heřmánkových extraktech, připravených podle vynálezu činí minimálně 0,4, s výhodou 0,425 až 0,8 hmotnostních procent vztaheno na použitou drogu s podílem 5 až 30 hmotnostních procent křídlatých lístků.

Obsah azulenu u extraktů vyrobených podle vynálezu činí například 3 mg, s výhodou 3 až 15 mg na 100 g.

Příklad 1

Směs 320 g květů heřmánku (obsah silice 750 mg/100 g; obsah azulenu 42 mg/100 g) a 80 g křídlatých lístků (obsah silice 196 mg/100 g; obsah azulenu 0,4 mg/100 g) se extrahuje 2100 g ethanolu (40 % hmotnostních) v korýtkové míchačce při počtu otáček míchacího zařízení 65 otáček za minutu. Po uplynutí 90 minut se materiál drogy vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu se stanoví známým způsobem obsah účinných látek:

azulen	10,4 mg/100 g
silice	98,6 mg/100 g
apigenin a glykosidy apigeninu (počítáno jako apigenin)	141,0 mg/100 g
extraktivní látky	6,85 %

Srovnávací pokus (známý postup)

400 g květů heřmánku (shora uvedeného složení) se extrahuje 2100 g ethanolu (40 % hmotnostních) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po uplynutí 90 minut se materiál drogy vylisuje a extrakt se zfiltruje.

V extraktu se známým způsobem stanoví obsah účinných látek:

azulen	11,2 mg/100 g
silice	101,3 mg/100 g
apigenin a glykosidy apigeninu (počítáno jako apigenin)	65,3 mg/100 g
extraktivní látky	6,53 %

Příklad 2

Směs 240 g květů heřmánku (obsah silice 750 mg/100 g; obsah azulenu 42 mg/100 g) a 60 g křídlatých lístků (obsah silice 196 mg/100 g; obsah azulenu 0,4 mg/100 g) se extrahuje 2100 g propan-2-olu (33 % hmotnostních) v míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po uplynutí 90 minut se materiál drogy vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu se stanoví známým způsobem obsah účinných látek:

azulen	4,9 mg/100 g
silice	87,6 mg/100 g
apigenin a glykosidy apigeninu (počítáno jako apigenin)	106,4 mg/100 g
extraktivní látky	7,09 %

Srovnávací příklad (známý postup)

300 g květů heřmánku (shora uvedeného složení) se extrahuje 2100 g propan-2-olu (33 % hmotnostních) v míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po uplynutí 90 minut se mate-

riád drogy vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu se stanoví známým způsobem obsah účinných látek:

azulen	6,7 mg/100 g
silice	82,1 mg/100 g
apigenin a glykosidy apigeninu (počítáno jako apigenin)	53,0 mg/100 g
extraktivní látky	6,6 %

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Způsob výroby heřmánkových extraktů bohatých na flavon, vyznačující se tím, že se extrakty získávají extrakcí heřmánkových květních křídlatých lístků a heřmánkové drogy alifatickými jednomocnými nebo vícemocnými alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, obsahujícími popřípadě vodu, přičemž v případě použití směsi s vodou činí podíl alkoholu mezi 40 a 100 % hmotnostními, při teplotě 10 až 50 °C.