



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208184  
(11) (B2)

[51] Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 15/20  
A 61 K 31/72

- [22] Přihlášeno 09 07 76  
[21] (PV 4567-76)  
[32] [31] [33] Právo přednosti od 11 07 75  
(P 25 30 953.9)  
Německá spolková republika  
[40] Zveřejněno 31 12 80  
[45] Vydáno 15 04 84

[72]  
Autor vynálezu MADAUS ROLF dr., KOLÍN NAD RÝNEM (NSR)

[73]  
Majitel patentu Dr. MADAUS & CO., KOLÍN NAD RÝNEM (NSR)

## [54] Způsob výroby rentgenově amorfního escinu

1

Vynález se týká způsobu výroby rentgenově amorfního escinu, jehož podstatou je převedení krystalického kyselého escinu do rentgenově amorfního stavu.

Saponin-krystalický kyselý escin se získává ze semen koňského kaštanu, jirovce maďalu, tak na příklad se vyrábí escin extrakcí rozmělněných semen Aesculus hippocastanum s vodou mísitelnými organickými rozpouštědly, zvláště C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> alkoholy, s výhodou methanolem, ethanolem a jejich směsmi s vodou, na příklad 65% methanolem (například 1 díl drogy na 10 dílů extrakčního činidla) a zpracováním takto získaného extraktu kyselým kationtovým iontoměničem. Tak se získá vodně alkoholický roztok kyselého escinu, ze kterého se zahuštěním získá kyselý krystalický escin.

Rentgenově amorfní escin se podle vynálezu vyrobí tak, že se escin v alkoholu rychle převede rozprášením do suchého stavu. Rentgenově amorfní stav escinu se stanoví rentgengoniometricky. Rovněž se může rozprášením sušit při výrobě přímo vznikající eluát z měniče kationtů.

Jiným postupem je použití mechanických sil na krystalické escinové částičky představující listéčkové krystaly, tím způsobem, že střížné síly působí paralelně k rovině listků těchto malých krystalů tak dlouho, až se

2

krystalická skladba rozruší a escin se převede v rentgenově amorfní stav.

Při tom se s překvapením zjistilo, že rozpustnost takto získaného rentgenově amorfního escinu ve vodě je podstatně větší, než jakou má výchozí krystalický escin, který se rozpouští ve vodě asi 0,01 %, zatímco produkt získaný podle vynálezu se rozpouští ve vodě na 15 % i více.

Rentgenově amorfní stav se dokazuje rentgenovými diagramy a rentgengoniometrickým vyhodnocením. Zatímco rentgenové diagramy čistého kyselého escinu při vyhodnocení rentgenovým goniometrem vykazují ostré a intenzivně silné interference, jako známku dobře vyvinuté krystalické struktury, vykazují tyto u připraveného rentgenově amorfního kyselého escinu jen velmi slabé vzduť základu. V tomto stavu je escin překvapivě velmi dobře rozpustný ve vodě. Může být použit jako léčivo a vykazuje při perorálním podání dobrou resorbovatelnost, která byla dokázána měřením antiexudativního efektu na modelu krysí tlapky a na jiných biologických testech (pětech).

Způsob výroby rentgenově amorfního escinu se podle vynálezu provádí tak, že se čistý krystalický escin, rozpuštěný v alkylalkoholu o 1 až 3 uhlíkových atomech (na-

příklad v methanolu nebo v isopropylalkolu), podrobí sušení rozprašováním za zahřívání v inertní plynové atmosféře, přičemž se jako inertního plynu používá dusíku nebo kyslíčnicku uhličitého o vstupní teplotě 150 až 220 °C, s výhodou 180 °C, a o výstupní teplotě 110 až 140 °C, s výhodou 130 °C, a že přitom výstupní rychlost roztoku při průměru otvoru rozprašovací trysky 0,7 až 0,9 mm činí 50 až 60 m/s.

Za těchto podmínek se získá rentgenově amorfní escin o velkém specifickém rozvinutí povrchu (40 000 cm<sup>2</sup>, při představení idealizovaných kulovitých shluků escinu), ve kterémžto stavu se rentgenově amorfní escin rozpouští ve vodě zvláště rychle a dobře, přičemž rozpustnost činí 15 % a více.

Mechanické převádění do amorfního stavu probíhá s výhodou, podrobí-li se krystalický escin mechanickému postupu rozrušujícímu krystalovou mřížku ve vhodných mlýnech a mlecích zařízeních, ve kterých působí střížné síly tak dlouho, až se veškerý escin převede v rentgenově amorfní stav, který se sleduje rentgengoniometrickým sledováním mlecího pochodu.

Takto vyrobený rentgenově amorfní escin podle postupu tohoto vynálezu je ve vodném roztoku neomezeně stabilní. Hodí se k ošetřování edémů a má vynikající protiedudativní vlastnosti. Může proto nalézt použití při výrobě cenných léčebných přípravků, které mohou být nabízeny ve formě obvyklých lékových forem, jako tablet, dražé, mastí, želé nebo injekčních roztoků. Podávané denní dávky obnášejí u dražé nebo tablet 60 až 120 mg, u injekčních roztoků 5 až 10 mg.

#### Příklad 1

10 kg čistého krystalického kyselého escinu se rozpustí ve 100 litrech methanolu při 40 °C. Tento roztok se pístovým čerpadlem rozprašuje tryskou při tlaku 6 MPa do sušicí komory. Tryska má výstupní otvor v průměru 0,8 mm, rozprašovací výkon 100 litrů za hodinu, výstupní rychlost asi 55 m/s. Ohřívacem plynu se přivádí dusík při 180 °C souprůdně do sušicí komory. Při

tom se odpaří methanolický escin-alkosol a tak se vytvoří nejjemnější disperzní escin-aerosol, který rychle přejde do suchého stavu. Výchozí teplota dusík-methanolvé směsi obnáší 130 °C.

Tak se získá 9,99 kg rentgenově amorfního escinu s rozpustností ve vodě 15 % a více.

Získaný escin je rentgenově amorfní a nevykazuje žádné píky při rentgengoniometrickém měření ve srovnání s krystalickým kyselým escinem. Získaný produkt má specifickou otáčivost  $[\alpha]_D^{20}$  -28, byl rovněž charakterizován chromatografií na tenké vrstvě.

Rovněž tak je možno použít kyselý eluát získaný z měniče iontů přímo k sušení rozprašením.

#### Příklad 2

1 kg krystalického kyselého escinu se podrobí mechanickému mletí v krystalovou mřížku rozrušujícím pochodu v mlýně nebo mlecím zařízení, ve kterém střížné síly působí paralelně k rovině lístků malých krystalů tak dlouho, až rentgengoniometrický nálezk potvrdí amorfní stav. Podle použitého zařízení je toho možno dosáhnout za dobu 50 až 100 hodin.

#### Příklad 3

Léčebný přípravek:

20,000 kg amorfního escinu se smísí s následujícími pomocnými látkami:

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| stearát hořečnatý  | 1,400 kg  |
| polyvinylpyrolidon | 1,300 kg  |
| laktosa ad         | 70,000 kg |

Ze směsi se vylisují tablety o váze 70,0 mg a překryjí se vhodným polymerizátem polyakrylátu, aby byly rezistentní vůči žaludečním šťávám.

Výlisky se mohou popřípadě použít jako jádra pro dražé a mohou být potaženy dražírovací suspenzí.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby rentgenově amorfního escinu, vyznačující se tím, že se čistý krystalický escin, rozpuštěný v C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-alkylalkoholu, podrobí sušení rozprašováním za zahřívání v inertní plynové atmosféře, přičemž se jako inertního plynu používá dusíku ne-

bo kyslíčnicku uhličitého o vstupní teplotě 150 až 220 °C, s výhodou 180 °C, a o výstupní teplotě 110 až 140 °C, s výhodou 130 °C, a že přitom výstupní rychlost roztoku při průměru otvoru rozprašovací trysky 0,7 až 0,9 mm činí 50 až 60 m/s.