



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233 669

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 14 01 83
(21) (PV 247-83)

(51) Int. Cl.³ C 07 H 15/24

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 01 07 86

(75)

Autor vynálezu CVAK LADISLAV ing., CVAKOVÁ MARCELA ing.,
ELIS TOMÁŠ ing., OPAVA, ANDRÝSEK STANISLAV ing.,
PROCHÁZKA VLADIMÍR dr. CSc., TRTÍK BOHUMIL ing., OPAVA
ŠTĚRBA JIŘÍ PhMr., PRAHA,

(54)

Způsob izolace digoxinu

Digoxin je důležité léčivo. Získává se izolací, obvykle ze sušených listů náprstníku vlnatého. Extrakcí se získá surový extrakt obsahující souhrn primárních i sekundárních náprstníkových glykosidů a balastních látek. Vynález řeší jednoduchou a ekonomickou cestu izolace digoxinu ze surového extraktu, využívající zejména kapalinovou extrakci. Postup spočívá v dezacetylaci primárních glykosidů a současném odstranění části balastů v systému chloroform, methanol, vodný roztok hydroxidu draselného. Získaný chloroformový roztok se dále rafinuje kyslíčnickem hlinitým, přihustí se a podrobí se protiproudému dělení v systému voda - methanol - dichlorethan. Z vodné fáze vykřystaluje po zahuštění digoxin.

Vynález se týká izolace digoxinu ze souhrnu sekundárních glykosidů náprstníku vlnatého (*Digitalis lanata* EHRH). Pojmem "souhrn sekundárních glykosidů náprstníku vlnatého" označujeme ve vynálezu směs balastních látek a glykosidů náprstníku, získanou o sobě známými postupy buď z fermentované drogy a nebo z nefermentované drogy postupem, který umožňuje oddělit primární a sekundární glykosidy a obsahující v sušině v závislosti na kvalitě výchozí drogy a způsobem přípravy 2-15 hmot. procent digoxinu a 2-15 hmot. procent acetyldigoxinu, přičemž součet obsahů obou látek označovaný jako potenciální digoxin bývá 10-20 hmot. procent. Vedle digoxinu a acetyldigoxinu (řada C) obsahuje souhrn sekundárních glykosidů glykosidy řady A, zejména digitoxin a acetyldigitoxin, glykosidy řady B, zejména gitoxin a acetylgitoxin, glykosidy řady D, zejména diginatin a acetyldiginatin a řadu dalších blíže neurčených minoritních glykosidů náprstníku vlnatého a jejich artefaktů a dále balastní látky, jejichž celkový obsah v sušině bývá 30 až 60 hmot. procent.

Známé postupy izolace digoxinu se liší jednak způsobem odstranění balastních látek, jednak oddělením nežádoucích kardioaktivních glykosidů řady A a B. Podle nejstaršího postupu (Smith S.: J.Chem.Soc. 1930, 508; britský pat. spis č. 337 091) se surový souhrn sekundárních glykosidů přečistí krystalizací z acetonu a následně se nežádoucí glykosidy extrahují ze směsi chloroformem nebo octanem ethylnatým za horka. Další postupy využívají srážení balastních látek octanem olovnatým (rakouský pat. spis č. 232 189; maďarský pat. spis č. 151 897; pat. spis NDR č. 1 183 627) nebo jejich adsorbce na aktivní uhlí (československý pat. spis č. 85 541; pat. spis NDR č. 47 064). Uplatňují se též chromatografické metody, např. dělení na silikagelu se zakotveným formamidem (zmíněný maďarský pat. spis č. 151 897), na širokoporezním silikagelu (pat.

spis NSR č. 1 120 633), na polyamidu (pat. spisy NDR 41 820, 72 348 a 201 388) nebo polyakrylonitrilu (pat. spis NDR č. 134 644).

Společným znakem dosavadních způsobů izolace digoxinu je oddělená rafinace surového souhrnu od desacetylace sekundárních glykosidů. Pokud se balastní látky sráží octanem olovnatým, činí potíže odstranění nadbytečných olovnatých iontů. Chromatografické metody jsou vesměs náročné na množství a kvalitu adsorbentů.

Postup podle vynálezu odstraňuje některé nedostatky dosud známých postupů a umožňuje izolovat digoxin ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě jednoduchými, v pracovní praxi běžnými metodami a za použití snadno dostupných surovin. Jednoduchost postupu spočívá zejména ve spojení některých rafinačních operací do jednoho stupně. Bylo zjištěno, že lze v jediném stupni provést alkalickou desacetylaci acetyltridigitoxosidů a alkalickou dvoufázovou rafinací, která přivádí do vodného roztoku alkalického hydroxidu balastní látky. Dále byla vypracována metoda protiproudého dělení souhrnu sekundárních glykosidů po desacetylaci v soustavě dichlor-ethan - methanol - voda při níž do těžké fáze přechází digitoxin, částečně gitoxin a nepochybně balastní látky a v lehké fázi odchází digoxin znečištěný jenom gitoxinem a diginatinem. Toto protiproudé dělení lze výhodně provádět kontinuálním způsobem za působení vibračního pohybu v tzv. vibračních extraktorech. Při tomto dělení se směs sekundárních glykosidů rozpuštěná v takovém množství lehké a těžké fáze, aby se fáze neoddělily a vytvořily jedinou fázi, nastříkuje do středu vibračního extraktoru. V neposlední řadě řeší postup podle vynálezu takové provedení krystalizace digoxinu, při kterém dochází k účinnému oddělení gitoxinu od matečných louhů, takže získaný produkt vyhovuje přísným lékopisným požadavkům na kvalitu.

20 l koncentrátu sekundárních glykosidů náprstníku vlnatého, který obsahuje 7 kg sušiny se naředí chloroformem na sušinu 10 % a potom se přidá 20 l 2 % methanolického roztoku hydroxidu draselného. Po 10 minutách se přidá 40 l vody, míchá se 1 hodinu a potom se fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje ještě 3krát chloroformem a chloroformové extrakty se zahustí na roztok o sušině 30 až 50 %. Tento roztok se znovu naředí chloroformem na objem 100 l a zfiltruje se přes 14 kg kysličníku hlinitého; kysličník hlinitý se promyje ještě 50 l chloroformu a rafinovaný chloroformový roztok se přihustí na objem asi 10 l. Tento koncentrát se naředí směsí methanolu a chloroformu na roztok o sušině 20 % a dávkuje se do středu vibračního extraktoru, kde se dělí v soustavě 10 obj. dílů dichlorethanu, 7 obj. dílů methanolu a 3 obj. díly vody. Lehká fáze oddězející z extraktoru se zahustí na třetinu objemu a ponechá se volně krystalovat při teplotě 0°C. Odsátím se získá nažloutlý krystal digoxinu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

233 669

Způsob izolace digoxinu ze souhrnu sekundárních glykosidů náprstníku vlnatého, vyznačený tím, že se roztok sekundárních glykosidů ve směsi 15 až 40 obj. procent methanolu a 60 až 85 obj. procent chloroformu desacetyluje vodným roztokem hydroxidu draselného, získaný chloroformový roztok se rafinuje kysličníkem hlinitým, zahustí se a protiproudým dělením v soustavě dichlorethan - methanol - voda se rozdělí na dvě frakce, přičemž z lehké fáze po zahuštění vykristaluje čistý digoxin.