

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201877 B

(22) Bejelentés napja: 1988. 02. 12. (21) (682/88)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1987. 02. 13.
(31) P 37 04 519.9

(51)

NSZO₅
A61K 35/78

(40) Közzététel napja: 1988. 11. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1991. 01. 28.

(72) Feltaláló(k):
dr. CARLE, Reinhold Rödermark
dr. ISAAC, Otto Hanau, DE

(73) Szabadalmas:
Asta Pharma AG
Frankfurt/Main, DE

(54) ELJÁRÁS NAGY MENNYISÉGBEN TERMÉSZETES SPIROÉTEREKET TARTALMAZÓ KAMILLAOLAJ ÉS KAMILLA-KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás nagy mennyiségű természetes spiroétereket tartalmazó kamillaolaj előállítására friss kamillából vagy a kamilla extrakciós maradékából vizőzzel vagy vízzel való desztillálással, valamint a kapott kamillaolajból kamillakivonatok vagy kamillakivonatot tartalmazó készítmények előállítására.

A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra

HU 201877 B

A találmány tárgya eljárás nagy mennyiségű természetes cisz- és transz-spiroétereket tartalmazó kamillaolaj, valamint megnövelt természetes cisz- és transz-spiroéter-tartalmú kamilla-extraktumok vagy kamilla-extraktum készítmények előállítására.

A kamillát [*Matricaria chamomilla* (L.)] mint növényt ömágában és hatóanyagait számos készítmény alakjában alkalmazzák. A kamilla hatását hidrophil hatóanyagokra, mint a flavononokra és a poliszacharidokra, valamint lipofil hatóanyagokra, a kamilla illóolajának alkotórészeire vezetik vissza.

A kamilla lipofil hatóanyaga az (-)-a-bisabolol és a kamazulen, emellett még poliacetiléneket, mint cisz- és transz-en-in-dicikloétert (=spiroétert) tartalmaz. Ez a vegyület a kamilla és a kamillakivonatok minőségének megítélésénél nagy jelentőségű. A spiroéterek gyulladásgátló és simaizom-görcsoldó hatásúak. Ezek a spiroéterek azonban, különösen hő hatására, könnyen bomlanak.

Az éteres kamillaolajat a kamilladrog, vagyis a szárított virágfészkek desztillálásával vagy extrakciójával lehet kinyerni.

Bár a desztillálás lehetővé teszi, hogy az éteres olajnak egyéb alkotórészeit csaknem teljesen kinyerjük, a terápiában fontos, termolabilis spiroéterek ezen eljárás során messzemenően elbomlanak. Így a desztillálással nyert olaj hatásprofilja már nem tipikusan kamillahatás. Másrészt extrahálással nem lehet az éteres kamillaolajat tökéletesen kinyerni. Így például 45%-os etanollal előállított folyékony extraktum a drogban levő bisabolol- és kamazulentartalmú olajoknak és az érzékeny spiroétereknek kb. csak a felét tartalmazza.

Azt találtuk, hogy a kamilla (a drogok vagy a friss kamilla extrakciós maradékai) vagy friss virágfészkek extrakciós maradékának (friss kamilla) vízgőz-desztillálásával olyan kamillaolajat kaptunk, amely annak ellenére, hogy hővel kezeltük, nagy poliacetiléntartalmú, ami annyit jelent, hogy a hőkezelés ellenére nagy a termolabilis cisz- illetve transz-en-in-diciklo-éter-tartalma.

A cisz-en-in-dicikloéter (más néven cisz-spiroéter) az (I) általános képlettel, a transz-en-in-dicikloéter (más néven transz-spiroéter) a (II) általános képlettel jellemezhető.

A találmány szerinti eljárással vált először lehetővé a kamilla specifikus hatásprofiljával rendelkező kamillaolaj előállítása. Az így előállított kamillaolaj például alkalmas adalékanyaga a vizes-alkoholos kamilla extraktumoknak, hogy ezek magas éteres olaj-tartalmát a kamilla lipofil hatóanyagaival standardizáljuk, és így a kamilla jellemző hatásprofilja megmarad.

A találmány szerinti eljárással ezen túlmenően lehetővé vált a kamilla extrakciós maradékának a gazdaságos felhasználása, emellett a kamilladrog vagy a friss kamilla extrakciós maradékában lévő, hatóanyagokat tartalmazó illóolaj változatlanul visszanyerhető. Ez a kedvezőbb hatóanyag- kitermelésen kívül jelentős nyersanyagmegtakarítást jelent az extraktumok előállításakor.

A friss kamillavirágok extrakciós maradékának vagy a még nem feldolgozott friss kamillavirágok desztillálásával nemcsak a költséges szárítóberendezések válnak feleslegessé. A desztillálható terméknek

a desztilláláshoz szárítással való szokásos előkészítésének a jelentős üzemi költségei sem merülnek fel. Az extrakciós készítmények előállítási költségei így lényegesen csökkennek.

5 A találmány szerinti, nagy mennyiségű spiroéter tartalmazó kamillaolaj hozzáadagolása a kamilladrog hagyományos desztillálásával nyert kamillaolajhoz, a kamillára jellemző hatásprofilú készítmények előállításához vezet.

10 A találmány szerinti olajokat vízgőzzel vagy vízzel való desztillációval nyerjük.

A vízgőz-desztillációnál a vízgőzt desztilláló lombikba vezetjük be. A gőz lehet légköri nyomású vagy túlnyomású, például 4–5 10^5 Pa. A gőz 0 és 1, előnyösen 0 és 0,5 10^5 Pa közötti túlnyomású lehet. A gőz hőmérséklete például 100–140 °C (legfeljebb 145 °C), előnyösen 100–130 °C, főként 105–115 °C közötti.

A desztilláció időtartama például 2–10 óra, előnyösen 2–4 óra. A vízgőz-desztillációkor nem adunk adalékanyagot a desztillálható növényhez. A desztillációt folyamatosan vagy szakaszosan végezhetjük.

A vízzel való desztillációnál a vizet tartalmazó desztilláló lombikot melegítjük (hőmérséklet: például 100 °C).

Egy tömegrész desztillálható növényt legalább egy tömegrész vízzel, előnyösen 10–100 tömegrész vízzel, főként 10–60 tömegrész vízzel elegyítünk, valamint szokásos adalékokat, mint redukálószer (például nátrium-aszkorbátot, aszkorbinsavat), valamint ásványi savakat, (mint hidrogén-kloridot, kénsavat) vagy a pH-érték beállítására alkálifém-hidroxidot (mint nátrium- hidroxid-oldatot) tartalmazhat. A desztillációt pH 4–8 közötti értéken végezhetjük, előnyösen eltekintünk a pH-érték beállításától, és így semleges közegben desztillálunk. A vízzel való desztillációt 1–4 óra után, előnyösen 2–3 óra után befejezzük.

A redukálószernek hozzáadott mennyisége 0,1 és 1 tömegrész 1 tömegrész növényre számítva.

A desztillálható anyagot a desztilláció elvégzése előtt felaprítjuk. A desztillálható anyag nedvességtartalma a kamilla extrakciós maradéka esetében átlagosan 60% (víz-alkohol), friss kamilla felhasználásakor átlagosan 80% (víz). A desztillációt a szokásos mobilis vagy stacionárus desztillációs tartályokban végezzük.

A hűtéssel kondenzált desztillátumot például olyan szedőedényben fogjuk fel, amely a kamilla illóolaj- és vízfázisának elkülönítését teszi lehetővé a különböző sűrűség alapján (például firenzei üveg szeparátorok vagy szeparátorok centrifugáló berendezéssel).

A vízfázis elválasztása után a felső fázisban lévő kamilla-illóolaját például minden további tisztítás nélkül felhasználhatjuk kamillakivonatot tartalmazó készítmények előállításához. A fázisok elválasztását például sók (mint nátrium-klorid) hozzáadásával megkönnyíthetjük (kisózás).

A vízdesztillációnál adott esetben a desztillálás befejezése után a desztillálókészüléket kis forráspontú lipofil oldószerrel, például teltett, folyékony, alifás, 5–7 szénatomos szénhidrogénnel (például n-pentánnal, petroléterrel) egyszer-többször (kétszer-háromszor) átöblítjük. Ezt az átöblítést azért végezzük, hogy a desztillálókészülék hídjában lévő utolsó olajmaradé-

kokat eltávolítsuk. Az öblítéshez 1–2 tömegrész szénhidrogént alkalmazunk a felhasznált extrakciós maradék szárazsúlyának 1 tömegrészéhez. A szénhidrogén eltávolítása után (lásd az alábbiakban) a maradékot a vizes desztillátum kamillaolajával egyesítjük.

Abban az esetben, ha a szénhidrogént egyesítjük a vizes desztillátummal, a desztillátumban lévő hatóanyagok a szénhidrogénbe mennek át. A szénhidrogénfázis elkülönítését a vizes fázistól ismert módon, nátrium-klorid hozzáadásával (kisózással) végezzük, ezt követően a vizes fázist ismételt (például kétszer) kirázzuk a szénhidrogénnel. A szénhidrogénfázis szárítása után a kamillaolajat a szénhidrogén eltávolítása után, célszerűen 40 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten kapjuk. A szénhidrogén utolsó nyomainak az eltávolítását például meleg levegő átáramoltatásával (40 °C–60 °C hőmérsékleten) végezzük.

A friss kamillavirág megjelölés azt jelenti, hogy a virágokat a begyűjtésből számított 24 órán belül desztillálják vagy ezen időszakon belül lefagyasztyják.

A találmány szerinti eljárás általánosan alkalmazható, ami annyit jelent, hogy spiroétert tartalmazó, bárhol begyűjtött kamilla felhasználható. Elsősorban a következő kamillanövények (illetve az ezekből előállított drogok) alkalmazhatók: a „Degumill” diploid kamillafaj (Degumill, NDK-fajtaoltalom; 24 02 802 sz. német szabadalom; 1 035 096 sz. olasz szabadalom), Manzana, tetraploid kamillafaj, (34 23 207 sz. német nyilvánossághozatali irat) és a 35 42 756 sz. német nyilvánossághozatali irat szerinti tetraploid kamilla.

További például az alábbi diploid kamillák jöhetnek számításba kiindulási anyagként: „Argentínai kamilla” [lásd: Padula, L. Z. Rondina, R. V. D. és Coussio, J. D.: az illóolaj kvantitatív meghatározása. Az Argentínában termesztett német kamilla összes azulén- és kamazuléntartalma. *Planta med.* 30. 273–280. (1976)], valamint mindazon kamillafajok, amelyeknek illóolajában az (-)-a-biszabolol mérhető koncentrációban van jelen, az illóolajban (általában 5% feletti mennyiségben). Például azok a kamillafajok alkalmazhatók, amelyeket az alábbi irodalmi helyeken ismertettek: Schilcher, H. „Újabb felismerések a kamillaolaj, illetve a kamillavirág minőségi megítélésében”, *Planta med.*, [23, 132–134, (1973)]; Motl, O., Felklová, M., Lukes, V. és Jasicová, M.: „A kamillaolaj gázkromatográfiás analízise és kémiai típusai”; *Archiv. Pharm.* [310, 210–215, (1977)]; Franz, Ch., Hölzl, J. és Vömel, A.: „A *Matricaria chamomilla*, L. néhány populációjának és változatának előzetes morfológiai és kémiai jellemzése”, *Acta Hort.* [73, 109–114, (1978)].

Kiindulási anyagként például az alábbiakban ismertetett tetraploid kamillák használhatók fel:

Bodegold (NDK), Pohoreliczky (CSSR), Zloty lan (LNK), BK-2 (Magyarország). Ezeket a fajokot a következő irodalmi helyeken ismertették: Chladek, M., Kosova, V., Hrubby, K. *Pharmazie*, [13, 712–718, (1958)]; Czabajka W. *Diss. Posan* (1963); Poethke, W. és Bulin, P. *Pharm. ZHalle* [108, 813–823, (1969)]; Sárkány I. *Herb. Hungar.* [4, (1), 125–169, (1965)].

A találmány szerinti eljárásban a kamillának olyan extrakciós maradékai használhatók fel, amelyeket általában a kamilladrog vagy a friss kamilla alkohollal, illetve víz és alkohol elegyével végzett szokásos extrahálásával nyerünk. Az extrahálás során például

a következő alkoholokat, illetve ezek vízzel alkotott elegyét alkalmazzuk: egyenes vagy elágazó láncú, 1–6 szénatomos alifás alkoholok, mint metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, valamint a Solketal is (2,2-dimetil-4-hidroxi-metil-1,3-dioxolán) és más hasonlók. A fenti oldószerek elegyét vagy ezek vízzel képzett elegyét is használhatjuk. Vizes oldatok esetében a víztartalom például 0–65 tf%, előnyösen 20–60 tf%, elsősorban 30–55 tf% (térfogat a térfogatban).

A kamilla extrakciós maradékát, azonnal, tehát még nedves állapotban desztillálhatjuk a találmány szerinti eljárással.

A maradékot azonban száríthatjuk is (feltétel: 40 °C–60 °C, 2–5 óra) és adott esetben raktározhatjuk is (feltétel: 15 °C–25 °C, levegő relatív nedvességtartalma 40–50%), szállíthatjuk és ezt követően dolgozhatjuk fel a találmány szerinti eljárással.

A találmány szerinti eljárással nyert kamillaolaj legalább 1 tömeg%, előnyösen legalább 1,5 tömeg%, elsősorban legalább 2 tömeg% poliacetilént tartalmaz (az összes poliacetiléntartalom). A poliacetiléntartalom például (az összes poliacetiléntartalom, emellett természetes poliacetilénekről van szó) 2–20, előnyösen 4–18, elsősorban 10–15 tömeg%. A cisz-spiroéter-tartalom például legalább 1 tömeg%, előnyösen 2–18, elsősorban 5–15 tömeg%. A transz-spiroéter-tartalom például legalább 0,5, előnyösen 0,5–15, elsősorban 1–10 tömeg%. A kamazuléntartalom 0,9 és 8 tömeg% közötti, előnyösen 3 és 6 tömeg% közötti. Az a-biszabolol-tartalom például 5 és 30 tömeg% közötti, előnyösen 22 és 32 tömeg% közötti. A biszabolol-oxid A-tartalom például 1 és 10 tömeg% közötti, előnyösen 2 és 4 tömeg% közötti. A biszabolol-oxid B-tartalom például 0,8 és 15 tömeg% közötti, előnyösen 2 és 4 tömeg% közötti.

A találmány szerint nyert kamillaolajat például tiszta alakban vagy fiziológiásan elviselhető oldószerekben (mint etanolban) oldva keveréssel adjuk az ismert eljárással nyert vizes-alkoholos kamillakivonatokhoz. A vizes-alkoholos kivonatok például azok, amelyeket etanol vagy izopropanol alkalmazásával állítottunk elő.

Az alkoholtartalom ne legyen kevesebb 20 tömeg%-nál. A kivonat alkoholtartalma általában 20–55, előnyösen 20–50, elsősorban 20–40 tömeg% legyen. Az ilyen típusú kamillakivonatokhoz a találmány szerinti illóolajat olyan mennyiségben kell adagolni, hogy a végtermék, tehát az alkoholos, illetve a vizes-alkoholos kivonat 100 g-jában 100–250 mg, előnyösen 180–200 mg illóolajat tartalmazzon. Biszabololban gazdag kamilla alkalmazásakor 100 g kivonat 20–100 mg, előnyösen 40–80 mg biszabololt tartalmaz. 100 g extraktum 1,5 mg cisz- és transz-spiroétert tartalmaz.

Azoknak a kamillakivonatoknak vagy kamillakivonatot tartalmazó készítményeknek összetétele, amelyeket a találmány szerinti kamillaolaj hozzáadásával kapunk, a következő:

100 g-ban 1,0 mg poliacetilén, előnyösen 1–10 mg, elsősorban 2–5 mg. A cisz-spiroéter tartalom 100 g-ban legalább 0,5 mg, előnyösen 0,7–4,0, elsősorban 1,0–3,0 mg. A transz-spiroéter-tartalom legalább 0,3 mg, előnyösen 0,7–3,0 mg, elsősorban 0,7–1,4 mg 100 g-ban. A kamazuléntartalom 3 és

25 mg közötti 100 g-ban, előnyösen 3 és 20 mg, főként 3 és 18 mg közötti 100 g-ban. Az a-biszabololtartalom 30 és 100 mg közötti 100 g-ban, előnyösen 30 és 80 mg közötti főként 40 és 60 mg közötti 100 g-ban. A biszabolol-oxid A-tartalom például 5 és 30 mg közötti 100 g-ban előnyösen 5 és 25 mg közötti, különösen 5 és 20 mg közötti 100 g-ban. A biszabolol-oxid B-tartalma 3 és 20 mg közötti 100 g-ban, előnyösen 3 és 18 mg közötti, főként 3 és 15 mg közötti 100 g-ban.

1. példa

1000 ml-es gömblombikban kamilla 41 g extrakciós maradékát [A kamillamaradék etanol és víz 47:53 térfogatarányú elegyével végzett kamilla extrahálás maradéka. Azt alkalmazott kamillafaj biszabololban gazdag drog, és a 24 02 802 sz. német szabadalmi leírás szerint termesztett Degumill faj.] (10 g száraztömegnek felel meg) 500 ml vízzel elegyítjük, az elegy pH értékét hígított nátrium-hidroxid-oldattal 6,5-re állítjuk be és 3 órán keresztül desztilláljuk.

Szedőedényként alkalmazhatunk például 1000 ml-es rázótolcsért. Miután 400 ml desztillátumot kaptunk, hűtés nélkül még 2 percig desztillálunk. Ezt követően a desztilláló készülék hídját és a hűtőt 80 ml pentánnal átöblítjük. A pentán a desztillátummal egyesítjük és 65 g nátrium-klorid hozzáadása után kirázzuk. A kirázást 80–80 ml pentánnal még kétszer megismételjük. Az egyesített szerves fázisokat 8 g vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A feltétet és a szűrőt még kétszer 10–10 ml pentánnal mossuk és a pentánfázist kb. 5 ml-ig óvatosan betöményítjük (50 °C-os vízfürdőn, forgóbepárlóval). A pentán maradékát meleg levegő áramoltatásával (50–60 °C-os hőmérsékleten, fön szárítóval) elfuvatjuk.

Az alábbi összetételű kamillaolajat kapjuk:

kamazulén	3,6%
(-)-a-biszabolol	20,5%
biszabolol-oxid A	2,7%
biszabolol-oxid B	4,1%
cisz-spiroéter	10,2%
transz-spiroéter	1,7%

Összehasonlító példa (ismert eljárás)

10 g szárított kamilla virágfészket (a drog azonos az 1. példában az extrahálás során alkalmazott kamilladroggal) az 1. példa szerinti eljárással desztillálunk.

A desztillált olaj összetétele a következő:

kamazulén	7,6%
(-)-a-biszabolol	24,4%
biszabolol-oxid A	1,6%
biszabolol-oxid B	1,7%
cisz-spiroéter	0,2%
transz-spiroéter	nem kimutatható.

2. példa

Biszabololban gazdag Degumill kamillafaj friss virágfészkeknek 37,8 g-ját (ez 10 g drognak, azaz melegen szárított kamilla-virágfészkeknek felel meg) 1000 ml-es kétnyakú lombikba helyezünk. A desztillálókészülék hídjának és hűtőjének összeállítása után az oldalsó feltéten át gőzkannából vízgőzt vezetünk a készülékbe. A desztillálást 4 óra után befejezzük.

A felső fázisban lévő ledesztillált illóolajat firenzei üveg segítségével elválasztjuk és az olaj összetételét analizáljuk.

kamazulén	12,5%
(-)-a-biszabolol	22,1%
biszabolol-oxid A	4,7%
biszabolol-oxid B	3,4%
cisz-spiroéter	11,8%
transz-spiroéter	7,3%
Összehasonlító példa (ismert eljárás)	

20

10 g kamilla-virágfészket (a drog azonos a 2. példában felhasznált, óvatosan szárított kamillával), a 2. példában leírt eljárás szerint desztillálunk.

25

A felső fázisból elválasztott kamillaolaj összetétele a következő:

kamazulén	9,6%
(-)-a-biszabolol	21,2%
biszabolol-oxid A	3,0%
biszabolol-oxid B	3,9%
cisz-spiroéter	1,2%
transz-spiroéter	0,5%

30

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

35

1. Eljárás nagy mennyiségű, I illetve II képletű természetes cisz- és transz-spiroétereket tartalmazó kamillaolaj előállítására, mimellett ezen spiroéterek együttes mennyisége legalább 1 tömegszázalék, *azzal jellemezve*, hogy friss kamillát vagy kamilla-extrahálások extrakciós maradékát vízgőzdesztillálásnak vagy vízzel való desztillálásnak vetünk alá, mimellett a vízzel való desztillálást 4 és 8 közötti pH-értéken hajtjuk végre.

40

2. Eljárás megnövelt természetes cisz- és transz-spiroéter-tartalmú kamilla-extraktumok vagy kamilla-extraktum készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított kamilla-extraktumokhoz vagy kamilla-extraktum készítményekhez az 1. igénypont szerinti kamillaolajat adjuk hozzá úgy, hogy 100 g kamilla-extraktum vagy kamilla-extraktum készítmény természetes cisz- és transz-spiroéter tartalmát legalább 1,0 mg-ra egészítjük ki.

55

