



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.II.1964 (P 103 685)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5. I. 1967

Kl. 12 o, 26/01

MKP C 07 c 173/02

UKD

BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: dr Heinz Tönjes, Heinrich Pötter, dr Heinz
-Jörg Schmidt, Karl-Heinz Kohlmay

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania glikozydów nasercowych z Digitalis lanata i Digitalis purpurea

1

Znane są różne sposoby wytwarzania nasercowych glikozydów z Digitalis lanata i Digitalis purpurea. Glikozydy ekstrahowano ze świeżych roślin z dodatkiem siarczanu amonu, soli kuchennej i z roślin suszonych różnymi rozpuszczalnikami organicznymi jak octan etylu, metanol i inne z ewentualnym zastosowaniem wstępnej ekstrakcji. Wyciąg zagęszczano i pozostałość uwalniano od zanieczyszczeń przez traktowanie eterem, jak również środkami strącającymi garbniki, na przykład solami ołowiu, żelaza i innych metali ciężkich. Otrzymany przy tym przeważnie bezpostaciowy surowy produkt musiał być oczyszczany przez wielokrotne przekryształizowanie.

Wiadomo również, że czysty glikozyd można otrzymać przez zadanie surowca roślinnego solami ołowiu lub tlenkiem magnezu i następną ekstrakcją organicznym rozpuszczalnikiem, jak octan etylu, zagęszczenie ekstraktu, przeprowadzenie pozostałości do roztworu alkoholowo-wodnego i kilkakrotne traktowanie eterem. Dalej wiadomym jest, że glikozydy można oczyszczać metodą chromatograficzną przy zastosowaniu żelu krzemionkowego lub tlenku glinowego, co ma jednak tylko znaczenie analityczne.

Stwierdzono, że przeważająca część glikozydu wyekstrahowana z rośliny za pomocą organicznego rozpuszczalnika wraz z ciałami towarzyszącymi jest silnie adsorbowana przez proszek poliamidowy i daje się selektywnie wymyć.

2

Zgodnie z wynalazkiem surowiec rośliny Digitalis lanata lub Digitalis purpurea ekstrahuje się w znany sposób organicznym rozpuszczalnikiem, który rozpuszcza glikozyd, przy czym stosuje się najkorzystniej octan etylu. Wyciąg ten zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i koncentrat miesza się z proszkiem poliamidowym. Otrzymaną, wilgotną, kruchą masę suszy się w niskiej temperaturze, a następnie suchy proszek wymywa się wodnym roztworem alkoholu metylowego, etylowego lub n-izopropylowego o zawartości 40-90% wody, najkorzystniej jednak 35 procentowym etanolem. Eluację można prowadzić przez zbełtanie proszku z rozpuszczalnikiem lub w kolumnie. Spływający brązowo-żółty eluat jest praktycznie wolny od chlorofilu i garbników i zawiera wszystkie glikozydy. W czasie zateżenia eluatu rozpoczyna się krystalizacja glikozydów, która kończy się po parodniowym stanie, ewentualnie po dodaniu eteru. Wydajność zależnie od jakości zużytego surowca farmaceutycznego wynosi około 1,8 g/kg surowca.

Z nieprzefermentowanego surowca Digitalis lanata otrzymuje się w ten sposób lanatozydy A, B, C, D i E, wolne od drugorzędowych glikozydów i produktów rozpadu. Jakość tej substancji jest tak dobra, że wystarczy jednorazowe przekryształizowanie aby uzyskać zupełnie czysty produkt.

Zaletą sposobu według wynalazku w porównaniu ze znanymi sposobami, w których uwolnienie glikozydów od ciał towarzyszących prowadzi się za

pomocą związków metali i (albo) przez wytrząsanie alkoholowo-wodnego roztworu z dużymi ilościami eteru, polega na oszczędnym zużyciu materiałów, ograniczeniu ilości operacji technicznych, jak również na daleko posuniętym usunięciu ciał towarzyszących, utrudniających krystalizację oraz na znacznie wyższej wydajności. Tak więc, w przeciwieństwie do sposobów, w których stosuje się oczyszczanie solami ołowiu, osiągnięto prawie podwójny wzrost wydajności.

Przykład I. 1 kg surowca *Digitalis lanata* ekstrahowano dwukrotnie trzema litrami octanu etylu i połączone wyciągi zateżono pod próżnią w temperaturze 30-35°C do 300 ml. Ciemno-zieloną syropową masę zmieszano z 60 g proszku poliamidowego, po czym całość wysuszono w temperaturze 40°C. Otrzymano około 130 kg suchego zielonego proszku. Proszek ten rozbeltano w temperaturze 40°C trzykrotnie, każdorazowo w ciągu 15 minut z 260 ml 35 procentowego objętościowo etanolu, a następnie jasno-żółty wyciąg odsączono i odparowano pod próżnią w temperaturze 35-40°C do objętości 40 ml, przy której rozpoczęła się już krystalizacja lanatozydów A, B, C, D i E (izomorficzna krystalizacja). Proces krystalizacji można przyspieszyć przez dodatek 5-10 ml eteru. Po jednorazowym przekrystalizowaniu uzyskano 1,85 g czystych lanatozydów A, B, C, D i E. Są one wolne od drugorzędowych glikozydów. Temperatura topnienia kompleksu lanatozydów wynosi 240-245°C.

Skrećalność optyczna przy α_D^{20} wynosi + 33°.

Przykład II. Świeże rośliny *Digitalis lanata* zmieszano z siarczanem amonowym i poddano prasowaniu. 250 kg otrzymanego soku ekstrahowano trzykrotnie 750 litrami octanu etylu, a następnie wyciąg zateżono do 8 l i zmieszano z 2,5 kg proszku poliamidowego. Masę tę wysuszono w suszarce w temperaturze 40°C. Suchą masę w postaci zielonego proszku, eluowano w kolumnie z 35 procentowym etanolem. Po przepuszczeniu przez ko-

lumnę 30 l etanolu, glikozyd został praktycznie wyluowany bez reszty. Eluat zagęszczono do 3 l i dodano 400 ml eteru. Po dwudniowym staniu glikozyd wykrystalizował.

5 Wydajność: 103 g czystych, białych lanatozydów A, B, C, D, E.

Przykład III. 100 kg przefermentowanego surowca *Digitalis purpurea* wyekstrahowano wyczerpująco czterokrotnie 300 litrami octanu etylu. Wyciąg zagęszczono pod próżnią w 30-35°C do 5 litrów i zmieszano z 2 kilogramami proszku poliamidowego. Masę wysuszono w temperaturze 40°C, a otrzymany proszek wylugowano trzykrotnie każdorazowo 20 litrami 35% etanolu. Silnie żółty wyciąg odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wysuszono w 5 litrach chloroformu. Roztwór chloroformowy przemyto dwukrotnie każdorazowo 2 litrami 0,3 procentowego ługu sodowego, usuwając żółty barwnik, który przeszedł do fazy wodnej, a następnie, przemyto rozcieńczonym (3 procentowym) kwasem octowym i wodą. Oczyszczony roztwór chloroformowy odwodniono siarczanem sodowym i zagęszczono do sucha. Pozostałość która zawierała dwugitoksynę, i tylko około 10% gitoksyny, przekrystalizowano z 40 procentowego alkoholu z dodatkiem węgla aktywnego. Wydajność: 150 g dwugitoksyny.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania glikozydów nasercowych z *Digitalis-lanata* lub *Digitalis purpurea* przez ekstrakcję surowca roślinnego za pomocą organicznych rozpuszczalników, zwłaszcza octanu etylu, 30 znamienny tym, że zagęszczony wyciąg miesza się z proszkiem poliamidowym, następnie suszy, po czym wysuszoną mieszaninę ekstrahuje wodnymi 35 roztworami metanolu, etanolu lub n-izopropanolu najkorzystniej jednak wodnym roztworem etanolu, przy stężeniu alkoholu do 60%, korzystnie 35%, a otrzymany wyciąg zagęszcza się w łagodnych 40 warunkach w celu krystalizacji glikozydów.