



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232280

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 27 06 83
(21) (PV 4763-83)

(41) Zveřejněno 14 05 84

(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³
C 07 H 15/24,
B 01 D 11/04

(75)
Autor vynálezu

CVAK LADISLAV ing., ELIS TOMÁŠ ing., OPAVA, HEYBERGER ALEŠ ing.,
PROCHÁZKA JAROSLAV doc. ing. CSc., PRAHA, ŠTUCHLÍK JOSEF ing.,
HRABYNĚ, ADAMEC JIRÍ RNDr., KEJZLÁR MIROSLAV RNDr.,
ANDRÝSEK STANISLAV ing., OPAVA

(54) Způsob současné izolace digoxinu a lanatosidu C

Digoxin a lanatosid C jsou důležitá léčiva získávaná izolací z drogy náprstníku vlnatého. Postup podle vynálezu ekonomizuje výrobu lanatosidu C tím, že umožňuje izolovat digoxin, který je vždy v droze obsažen vedle lanatosidu C. Současná izolace lanatosidu C a digoxinu je dosaženo postupnou extrakcí vodného koncentráту glykosidů náprstníku vlnatého etherem, chloroformem nebo dichlormethanem a směsí chloroformu s 5 až 30 objemovými procenty n-butanolu nebo isopropylalkoholu.

Vynález se týká současné izolace digoxinu a lanatosidu C z vodného koncentráту glykosidu náprstníku vlnatého (*digitalis lanata* E. HRH). Pojmem vodný koncentrát glykosidů označujeme vodný roztok glykosidů náprstníku vlnatého a balastních látek, připravený o sobě známými postupy z drogy náprstníku vlnatého, zejména extrakcí drogy vodným methanolem a odpařením methanolu. Vodný koncentrát obsahuje v závislosti na kvalitě výchozí drogy a způsobu extrakce 0,05 až 0,5 % lanatoxidu C a 0,05 až 0,6 % potenciálního digoxinu (viz dále).

Lanatosid C a digoxin jsou terapeuticky nejžádanější z glykosidů náprstníku. Lanatosid C je tzv. primární glykosid, digoxin je sekundární glykosid odvozený od lanatosidu C. Odštěpením molekuly glukózy účinkem glukozidázy vzniká acetyldigoxin, který odštěpením acetylové skupiny účinkem esterázy přechází na digoxin. Proto droga náprstníku vlnatého obsahuje vedle sebe lanatosid C, digoxin a acetyldigoxin. Vzájemný poměr těchto látek kolísá v závislosti na způsobu posklizňové úpravy drogy. Směs acetyldigoxinu a digoxinu označujeme ve vynálezu jako potenciální digoxin, protože acetyldigoxin lze chemicky odbourat na digoxin (např. NDR pat. 70 088).

Droga náprstníku vlnatého se používá buď pro výrobu lanatosidu C nebo digoxinu. V případě výroby digoxinu se droga podrobí fermentačnímu procesu při němž se lanatosid C a acetyldigoxin převedou na digoxin a ten se izoluje (USA pat. 2 534 260, NSR pat. 2 932 577, NSR pat. 1 183 627, Franc. pat. 6 222 M).

Při izolaci lanatosidu C se droga přímo extrahuje vhodnými polárními rozpouštědly a se získaného extraktu se izoluje lanatosid C (Helv. Chim. Acta 16, 1 049 /1933/; Helv. Chim. Acta 25 43 /1942/; NDR pat. 42 345; SSSR pat. 205 228; čs. autorské osvědčení č. 219 423). Při všech těchto postupech se izoluje pouze lanatosid C, kdežto digoxin a acetyldigoxin, které jsou rovněž přítomny ve výchozí surovině se nevyužívají a odpadají z výroby ve formě těžko dělitelných směsí látek.

Postup podle vynálezu tento zásadní nedostatek odstraňuje. Umožňuje získat z vodného koncentráту glykosidů náprstníku vlnatého frakci obsahující sekundární glykosidy a tedy potenciální digoxin a frakci obsahující primární glykosidy, zejména lanatoxid C. Bylo zjištěno, že vodný koncentrát glykosidů získaný extrakcí drogy náprstníku vlnatého 80 až 95% vodným methanolem a odpařením methanolu tak, aby jeho obsah byl 0 až 20 %, lze výhodně extrahovat postupně etherem, chloroformem nebo dichlormethanem a směsí chloroformu a 5 až 30 objemovými procenty n-butanolu nebo isopropylalkoholu. Přitom do etherového extraktu přecházejí zejména nepolární balastní látky a podstatná část acetyldigitoxinu. Digoxin vůbec do etherového roztoku nepřichází, acetyldigoxin přichází v množství maximálně 5 % se sumy této látky ve vodném koncentráту. Do chloroformového nebo dichlormethanového extraktu přechází vedle balastních látek prakticky všechny acetyldigoxin a digoxin a dále digitoxin, gitoxin a diginatin, část lanatosidu A a menší množství dalších, blíže neurčených glykosidů náprstníku vlnatého. Získaná frakce sekundárních glykosidů se zpracuje o sobě známými postupy na digoxin. Lanatoxid C do chloroformového nebo methylenchloridového extraktu vůbec nepřichází, ale extrahuje se v následujícím stupni chloroformem polarizovaným přídavkem výše uvedeného alkoholu. Tento extrakt obsahuje kromě lanatosidu C zbytek lanatosidu A, lanatosidy B a D, desacetylanatosidy a řadu balastů. Takto získaná frakce primárních glykosidů se zpracuje o sobě známými postupy na lanatosid C s výhodou podle čs. autorského osvědčení č. 219 423.

P ř í k l a d

1 100 litrů vodného koncentráту glykosidů náprstníku vlnatého, který obsahuje 5 % methanolu; 0,105 % lanatosidu C; 0,035 % digoxinu a 0,064 % acetyldigoxinu se extrahuje etherem na protiproudovém vibračním extraktoru o průměru 105 mm a délce 4 m. Nátok vodného koncentráту je 100 l.h⁻¹, nátok etheru 40 l.h⁻¹. Rafinovaný vodný koncentrát se potom zbaví etheru na filmové odparce a extrahuje se na stejném vibračním extraktoru chloroformem:

nátok vodného koncentrátu je 100 l.h^{-1} , nátok chloroformu je 33 l.h^{-1} . Chloroformový extrakt se zahustí na sušinu 20 až 30 %. Tento materiál obsahuje 80 až 90 % potenciálního digoxinu obsaženého ve vodném koncentrátu a použije se k izolaci digoxinu. Chloroformem raginovaný vodný koncentrát se potom extrahuje na stejném vibračním extraktoru chloroformem s 10 objemovými procenty n-butanolu. Nátok lehké fáze je 100 l.h^{-1} , nátok těžké fáze je 80 l.h^{-1} . Získaný chloroform-butanolový extrakt obsahuje 85 až 95 % lanatosidu C původně přítomného ve vodném koncentrátu a použije se k výrobě lanatosidu C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob současné izolace lanatosidu C a digoxinu z vodného koncentrátu glykosidů náprstníku vlnatého, vyznačený tím, že se vodný koncentrát extrahuje postupně etherem, chloroformem nebo dichlormethanem a směsí chloroformu s 5 až 30 objemovými procenty n-butanolu nebo isopropylalkoholu, načež se z chloroformového nebo dichlormethanového extraktu izolace digoxin a z chloroform-butanolového nebo chloroform-isopropylalkoholového extraktu se izoluje lanatosid C.