

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

**POPIS VYNÁLEZU  
K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ**

Vf-2b  
**211301**

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 15 07 70  
(21) (PV 4988-70)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 31/705  
C 07 J 71/00

(40)

(45) Vydáno 15 03 84

(75)  
Autor vynálezu

PITRA JOSEF ing., CSc., ŠTĚŘBA JIŘÍ PhMr., PRAHA,  
KOLÁŘOVÁ HANA ing., STARÁ BOLESLAV

(54) Způsob odstraňování 14,16-dihydroxykardenolidů ze surových náprstníkových glykosidů, zejména digoxinu a digitoxinu

Vynález se týká způsobu odstraňování 14,16-dihydroxykardenolidů, obsažených v surovém digoxinu nebo digitoxinu, převedením v estery kyseliny fenylborité nebo borité a izolací vykrystalovaného čistého digoxinu nebo digitoxinu ze zahuštěné reakční směsi. Nežádoucí produkty zůstávají v matečném louhu.

Vynález se týká způsobu odstraňování 14,16-dihydroxykardenolidů ze surových náprstníkových glykosidů, zejména digoxinu a digitoxinu.

Jak je známo, tvoří kyselina boritá a obdobně kyseliny alkyl- nebo arylborité s glykoly cyklické estery. Tyto estery vznikají velmi snadno a podle toho, je-li výchozí látkou 1,2- či 1,3-glykol, má získaný ester pěti- nebo šestičlenný kruh (Rippere, La Mer, J. Phys. Chem. 47, 219, 1943; Hermans, Z. anorg. Chem. 142, 101). Hydroxylové skupiny, které se účastní tvorby cyklického esteru, nemusí být součástí alifatického řetězce, záleží jen na jejich vzájemné prostorové orientaci, jaká sloučenina vznikne (Remy, Anorganická chemie, SNTL, Praha 1961).

Výhodné poměry pro vznik šestičlenného cyklického esteru kyseliny borité, alkyl- nebo arylborité jsou u 14,16-dihydroxykardenolidů, u kterých se díky této vzájemné poloze hydroxylových skupin tvoří obdobné estery kyseliny siřičité a uhličitě (Pitra se sp., Coll. Czechoslovak. Chem. Commun. 27, 2 985, 1962; Ragab se sp., Helv. Chim. Acta 45, 152, 1962). Ochota, s jako vznikají cyklické estery kyseliny borité ve skupině steroidních sloučenin, je zřejmá z toho, že v případě ouabageninu se tvoří i sedmičlenný kruh, a to dokonce v prostředí vody (Siebert. Naturwissenschaft 44, 351, 1957).

Výskyt 14,16-dihydroxykardenolidů je typický především pro náprstník nachový a vlnatý (*Digitalis purpurea* L. a *Digitalis lanata* Ehrh.), které jsou důležitou farmaceutickou surovinou pro výrobu přípravků obsahujících základní kardiotonika. Vystupují zde jako glykosidy gitoxigenin a diginatenin. Z nich zejména gitoxin působí potíže, při čištění surového digitoxinu a digoxinu, které provází v množství až 30 %.

Odstraňování gitoxinu ze směsí s digitoxinem nebo digoxinem se krystalizací nedaří, protože to jsou látky strukturně velmi blízké. Např. gitoxin se od digoxinu liší jen polohou jedné hydroxylové skupiny. I když zde nejde o vyslovenou isomorfii, jaká se vyskytuje u lanatosidů (Stoll, Kreis, Helv. Chim. Acta 16, 1049 1933), je stavba krystalové mřížky těchto látek do té míry podobná, že ani nekolikanásobnou frakční krystalizací se nedosáhne jejich vzájemného oddělení. V případě digitoxinu se využívá jeho dobré rozpustnosti v chloroformu, ve kterém je gitoxin prakticky nerozpustný. Protože se však náprstníkové glykosidy v rozpustnosti vzájemně ovlivňují, nedosáhne se ani touto cestou oddělení posledních 8 až 10 % gitoxinu.

Krajně obtížným případem je dělení dvojice gitoxin-digoxin, poněvadž se obě látky rozpustností neliší. Dokonce se ani valně neliší rozdělovacími koeficienty, takže jejich ekonomické vzájemné oddělení protiproudým roztřepáváním nepřichází v úvahu. Možnosti roztřepávání jsou v tomto případě značně omezeny velmi špatnou rozpustností těchto glykosidů v běžných organických rozpouštědlech.

Z uvedených důvodů je tedy při výrobě digitoxinu a digoxinu hlavní snahou vycházet z takové suroviny, která obsahuje co nejméně gitoxinu. To však vyžaduje dlouhodobou selekci vhodných odrůd náprstníku a jejich nákladné udržování v kulturách. Ale ani tak se nelze vyhnout odstraňování byť i malých příměsí gitoxinu z preparátů, které mají mít lékopisnou čistotu. K tomu účelu se zpravidla volí provozně obtížné schůdná chromatografie (Lukesch, Pharmazie 13, 344, 1958; maďarský pat. spis č. 151 897). Postupy založené na vyvážení surové směsi glykosidů organickými rozpouštědly (Smith, J. Chem. Soc. 1930, 508; rakouský pat. spis č. 232 189) jsou vysoce ztrátové a pro výrobní podmínky málo spolehlivé.

Podle tohoto vynálezu se podařilo vypracovat výhodný a velmi účinný způsob odstraňování 14,16-dihydroxykardenolidů ze surových náprstníkových glykosidů, zejména digoxinu a digitoxinu, jehož podstata spočívá v tom, že se 14,16-dihydroxykardenolidy, obsažené v surovém digoxinu nebo digitoxinu, převádějí v prostředí organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, s výhodou v azeotropní směsi chloroformu s methanolem, působením kyseliny borité, alkyl- nebo arylborité, v příslušné estery, které se po zahuštění reakční směsi a po pří-

pravku málo polárního rozpouštědla, s výhodou acetonu nebo etheru, oddělí od vykrystalovaného čistého digoxinu nebo digitoxinu v podobě matečného louhu.

Převedením 14,16-dihydroxykardenolidů, tj. zejména gitoxinu, na ester s kyselinou boritou, alkyl- nebo arylboritou, se změní rozpustnost a uspořádání krystalové mřížky do té míry, že oddělení od digitoxinu nebo digoxinu krystalizací nečiní žádné potíže. Obdobně se chová i diginatin, který provází surový digoxin v množství až 6 %.

Při provedení způsobu podle vynálezu se jako prostředí pro esterifikaci nejlépe osvědčila azeotropní směs chloroformu s methanolem, ve které jsou glykosidy nejen dobře rozpustné, ale ze které po přidavku méně polárního rozpouštědla, např. etheru nebo acetonu, čisté látky velmi dobře krystalují. Použije-li se ekvivalentního množství kyseliny, vztaženo na přítomné 14,16-dihydroxykardenolidy, je esterifikace zcela selektivní, tj. v případě náprstníkových glykosidů nevzniká pětičlenný cyklický ester na uhlících C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub> koncové molekuly digitoxosu. Skutečnost, že šestičlenné cyklické estery vznikají snáze než pětičlenné, je zřejmé z citovaných prací Hermanse a Rippereho. Díky této okolnosti jsou výtěžky čistého digitoxinu a digoxinu až 90 % teorie.

Způsob podle vynálezu přináší proti dosavadnímu stavu zásadní pokrok tím, že umožňuje jednoduché, šetrné a spolehlivé čištění surového digitoxinu a digoxinu jedinou operací. Z výrobního hlediska má mimořádný ekonomický význam též to, že dovoluje bez obtíží a ztrát zpracovat i surovinu, která podle dosud platných měřítek je pokládána za druhořadou. Účinnost způsobu podle vynálezu byla ověřována pomocí umělých směsí, které vedle digoxinu obsahovaly až 40 % gitoxinu. Ve formě esterů s kyselinou boritou nebo fenyloboritou se podařilo odstranit ze směsi gitoxin až na obsah pod 1 %.

Příklady provedení ilustrují jen typické případy z farmaceutické výroby, aniž by tím rozsah vynálezu nějak omezovaly.

#### P ř í k l a d 1

100 g surového digoxinu, který obsahuje 20 % gitoxinu, se v přítomnosti 1,6 g kyseliny borité nebo 3,2 g kyseliny fenyloborité rozpustí ve 2 litrech azeotropní směsi chloroformu s methanolem a roztok se odpaří na objem 0,5 litru. Potom se přidá 1 litr acetonu a vyloučený čistý digoxin se odsaje. Výtěžek kolem 72 g.

#### P ř í k l a d 2

100 g surového digitoxinu, který obsahuje 25 % gitoxinu, se v přítomnosti 2 g kyseliny borité nebo 4 g kyseliny fenyloborité zpracuje podle příkladu 1 s tím rozdílem, že místo acetone se zahuštěný roztok zředí etherem. Výtěžek kolem 67 g čistého digitoxinu.

#### P ř í k l a d 3

100 g digoxinu, který obsahuje podle fluorometrického stanovení 6 % 14,16-dihydroxykardenolidů, vyjádřeno jako gitoxin, se zpracuje podle příkladu 1 za použití 0,48 g kyseliny borité nebo 0,96 g kyseliny fenyloborité. Výtěžek až 85 g digoxinu, vyhovujícího požadavkům USP XVII.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob odstraňování 14,16-dihydroxykardenolidů ze surových náprstníkových glykosidů, zejména digoxinu a digitoxinu, vyznačující se tím, že se 14,16-dihydroxykardenolidy, obsažené v surovém digoxinu nebo digitoxinu, převádějí v prostředí organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, s výhodou v azeotropní směsi chloroformu s methanolem, působením kyseliny borité, alkyl- nebo arylborité, v příslušné estery, které se po zahuštění reakční směsi a po přidavku málo polárního rozpouštědla, s výhodou acetonu nebo etheru, oddělí od vykrytalovaného čistého digoxinu nebo digitoxinu v podobě matečného louhu.