

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

254346
(11) (32)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 35/78

(22) Přihlášeno 18 09 85

(21) [PV 6645-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 09 84

[P 34 34 342.3]

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 11 88

[72]

Autor vynálezu

ISAAC OTTO dr., HANAU, CARLE REINHOLD dr., RÖDERMARK (NSR)

[73]

Majitel patentu

DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

(54) Způsob získávání trvanlivých heřmánkových extraktů bohatých
účinnými látkami

1

2

Zlepšené heřmánkové extrakty se získávají extrakcí čerstvých heřmánkových květů vodnými C₁—C₄ alkanoly za teploty 10 až 60 °C, jejichž alkanolový obsah činí 40 až 100 %.

Vynález se týká způsobu získávání trvanlivých heřmánkových extraktů.

Heřmánkové tekuté extrakty se dají získávat různými způsoby, například mecerací, perkolací, reperkolací a řetězovou perkolací. Všem způsobům je společné, že vycházejí z heřmánkové drogy, tj. ze sušených květenství (úborů) heřmánku. Pro posouzení kvality heřmánkových květů a heřmánkových extraktů je vedle obsahu bisabololu směrodatný obsah silice, chamazulenu a flavonů.

Sušicím procesem ztrácí heřmánkové květy 75 až 85 % své hmotnosti. Současně však květy utrpí také ztrátu účinných látek, jejíž obsah je závislý na způsobu sušení. Při sušení čerstvého heřmánku bisabolového typu za průmyslových továrních podmínek, je třeba počítat například i při relativně nízkých teplotách sušení ještě se ztrátou 47 % silice, popřípadě 48 % chamazulenu a 48 % (—) α -bisabololu.

K dalším ztrátám účinných látek dochází při skladování heřmánkové drogy. Tak byl například po jednoročním skladování heřmánkové drogy pozorován úbytek silice 43,8 %, přičemž obsah chamazulenu klesl nepoměrně o 68,4 %.

K tomu přistupuje okolnost, že účinné látky heřmánku jsou z drogy jen těžko extrahovatelné. Tak například přechází při výrobě tekutých extraktů pomocí 45% alkoholu jenom asi polovina silice, obsažené v droze, do extraktu.

Extrakce čerstvého heřmánku (tj. čerstvě sklizených hlaviček květů) nebyla až dosud prováděna, protože čerstvě sklizené rostliny nebo rostlinné části podléhají četným enzymaticky řízeným nebo mikrobiálně vyvolaným procesům, které mají za následek změnu obsahových látek. Teprve odnětím vody v důsledku sušení dochází k inaktivování, popřípadě denaturování rostlinných enzymů. Je popsán toliko jeden případ v časopise Arch. Pharm. 280 (1942), str. 437 až 438, kdy byl čerstvý heřmánek extrahován 83% alkoholem, přičemž však bylo následně zahříváno za účelem destrukce enzymů po dobu 20 minut do varu. Výtěžek azulenu však přitom činil jenom 18,4 %, a již po 5 měsících nebyl přítomen prakticky žádný azulen.

Také jsou účinné látky ve známých heřmánkových výtazcích jenom omezeně trvanlivé. Zvláště obsah chamazulenu rychle klesá, čemuž nelze zabránit ani přidáváním alkalů.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že extrakce čerstvého heřmánku podle vynálezu má oproti známé extrakci heřmánkové drogy výhody. Zejména umožňuje zlepšit výtěžek účinných látek a trvanlivost účinných látek.

Proti očekávání není přitom zapotřebí stabilizovat extrakt z čerstvých rostlin zahříváním. Beze škody na dále trvající enzymatické aktivitě musí se zahřívání vy-

tažku z čerstvého heřmánku dokonce zabránit, aby se zajistily popsané výhody.

Extrakce čerstvých heřmánkových květů se provádí nasycenými alifatickými alkoholy o 1 až 4 uhlíkových atomech. Jako alkoholy přicházejí do úvahy například methanol, ethanol, prolan-1-ol, propan-2-ol, zejména ethanol a isopropanol. Je možno používat alkoholů čistých (100%) nebo jejich směsí s vodou, přičemž obsah alkoholu může být mezi 40 a 100 hmot. %, zejména 50 až 90, s výhodou 55 až 85 hmot. %.

Extrakce se může provádět například v teplotním rozpětí mezi 10 a 60 °C, výhodně v rozpětí 10 až 40 °C.

Koncentrace alkoholu v extrakčním činidle se řídí podle drogového ekvivalentu nebo podle suché hmotnosti heřmánku, přítomné ve výsledném extraktu. Drogovým ekvivalentem čerstvého heřmánku je hmotnostní množství heřmánkové drogy, která se získá z tohoto čerstvého heřmánku obvyklým sušením, tj. jak se obvykle provádí pro výrobu heřmánkových drog, například sušením v tenkých vrstvách za vyloučení přímého slunečního světla při teplotách vzduchu 40 až 60 °C. Droga takového druhu obsahuje všeobecně ještě až do 10 hmot. % vody. Suchá hmotnost heřmánku naproti tomu je hmotností prakticky bezvodé drogy. Je-li například poměr čerstvého heřmánku k extrakčnímu činidlu vysoký, pak musí být obsah alkoholu vyšší. Má však odpovídat 1 hmotnostní díl suché hmotnosti heřmánku (stanovené tříhodinovým sušením vzorku při 105 °C v sušárně) nejméně 4 hmotnostním dílům, s výhodou 4 až 8 hmotnostním dílům, zejména 5 až 6 hmotnostním dílům extraktu, přičemž alkoholový obsah extrakčního činidla je třeba upravit tak, aby alkoholový obsah v extraktu nebyl pod 20 hmot. procent. Všeobecně má alkoholový obsah extraktu činit 20 až 50, s výhodou 20 až 40, obzvláště 30 až 35 hmot. %.

100 g čerstvého heřmánku odpovídá všeobecně 20 až 30 g suché hmotnosti. Podle alkoholového obsahu extraktu přicházejí do úvahy například na 100 g čerstvého heřmánku následující množství alkoholu v závislosti na alkoholovém obsahu (přičemž suchá hmotnost čerstvého heřmánku je například 24,6, což odpovídá obsahu vody 73,6 hmot. %): 57 g ethanolu (96 objem. procent) na 100 g takového čerstvého heřmánku poskytuje například alkoholový obsah rovný 40 hmot. % v extraktu.

Výtěžek účinných látek je obdobně k extrakci drogy, závislý na alkoholovém obsahu extrakčního média. Voda vázaná na čerstvý heřmánek (= obsah vody) představuje spolu s přidaným alkoholem extrakční médium. S ohledem na obsah vody v čerstvém heřmánku je tudíž třeba volit přídavek alkoholu tak, aby v extraktu resultoval žádaný obsah alkoholu.

Čerstvými heřmánkovými květy (čerstvým

heřmánkem) se rozumějí heřmánkové květy, které se během 24 hodin po natrhání extrahují, nebo se během této doby zmrazí. Přitom se děje během těchto 24 hodin toliko mírné sušení maximálně 10 % (vztaheno na obsah vody v čerstvých heřmánkových květech) podle klimatických poměrů okolního prostředí (teploty, vlhkosti vzduchu).

Zpravidla se extrahují heřmánkové květy v prvních 24 hodinách po natrhání. Není-li možno extrakci provést během této doby, může být heřmánek až do doby extrakce zmrazen.

Pro postup podle vynálezu je možno používat i zmrazených heřmánkových květů, pokud se pro zmrazení používá čerstvých (jak výše definováno) květů heřmánku.

Zmrazování čerstvých heřmánkových květů se může provádět například následujícím způsobem:

Čerstvý heřmánek se zmrazuje například studeným vzduchem při teplotě -10 až -50 stupňů C, zvláště pak -30 až -50 °C, s výhodou -35 až -45 °C, nebo kapalnými ply-

ny, po šaržích nebo kontinuálně, a skladuje se při teplotách mezi například -10 až -50 °C, zvláště -30 až -50 °C (s výhodou -35 až -45 °C).

Kontinuální hluboké zmrazování kapalnými plyny se může provádět například oxidem uhličitým, dusíkem, frigeny s výhodou s dusíkem, v mrazicím tunelu. Skladování se provádí při teplotách, které byly udány vpředu.

Pro extrakci se hluboko zmrazené heřmánkové květy mohou používat přímo nebo se nechají šetrným způsobem zcela nebo částečně roztát (například politím extrakčním činidlem teplým 30 až 60 °C).

Jestliže se místo heřmánkové drogy extrahuje čerstvý heřmánek, zlepšuje se výtěžek účinných látek. Tak byly na bázi stejné suché hmotnosti a stejného drogového ekvivalentu (1 díl suché hmotnosti = 5 dílů extraktu) a obsahu ethanolu asi 33 % v extraktu nalezeny následující výtěžky účinných látek, vztaheno na obsah čerstvého heřmánku (= 100 %) a počítáno na jeho suchou hmotnost:

	extrakce čerstvého heřmánku	extrakce drogy
silice	54,6 %	39,5 %
chamazulen	100 %	24,1 %
(—)- α -bisabolol	58,8 %	26,7 %

Sušení čerstvého heřmánku bylo pro toto porovnání prováděno za šetrných podmínek. Tyto šetrné podmínky však nejsou ve výrobní praxi proveditelné. Při porovnání s drogou, jaká se získává při obvyklé výrobní praxi, by proto poskytla extrakce čerstvého heřmánku ještě více zlepšený stupeň účinnosti.

Při extrakci čerstvého heřmánku podle vynálezu tedy nejen že odpadá ztráta účinných látek heřmánku, způsobená sušením heřmánkových květů, ale zlepšuje se extrakční výtěžek, zejména chamazulenu a (—)- α -bisabololu. Vyšší výtěžek účinných látek kromě toho umožňuje použití heřmánku bohatšího na bylinný podíl. Není pak zapotřebí odstraňovat odsívání bylinné úlomky, které se nezbytně vytvářejí při trhání květů.

Extrakcí čerstvého heřmánku se stává zbytečným nejenom používání nákladných sušicích objektů. Odpadají také značné náklady na energii, spojené s jejich provozem. Náklady na výrobu extraktu se dají tímto způsobem zřetelně snížit.

Jak ukázaly pokusy, mohou se extrakcí čerstvého heřmánku vyrábět i heřmánkové extrakty bohaté na účinné látky, s nižším obsahem alkoholu (například s obsahem 25 % alkoholu) nežli je 45% obsah dopo-

ručovaný literaturou. S překvapením se ukázalo, že i v heřmánkových extraktech o obsahu 25 % alkoholu nedochází k žádné enzymatické změně účinných látek. Snížením obsahu alkoholu na 25 % se získává extrakt, jehož celkový obsah extraktivních látek (rozpustných i nerozpustných) je asi o 20 % vyšší než u extraktu z heřmánkové drogy, který má obsah alkoholu 45 %.

Posléze se zcela neočekávaně ukázalo, že trvanlivost účinných látek v extraktech z čerstvého heřmánku je značně lepší než v extraktech z heřmánkových drog.

Tak například nebylo lze zjistit u extraktů z čerstvého heřmánku se 26 %, popřípadě 40% obsahem alkoholu po 9 měsících skladování žádný pokles matricinu, případně chamazulenu.

Takový účinek bylo možno předpokládat tím méně, že se muselo očekávat, s ohledem na způsob extrakce, spíše zesílené odbourávání enzymatickou aktivitou. Z literatury je známo, že zejména chamazulen, přítomný v heřmánku samotný a heřmánkových extraktech v podobě svého předstupně matricinu, trpí při skladování rychlým odbouráváním.

Dosud nebyl znám žádný postup, který by byl s to zabezpečit trvale stabilitu matricinu v heřmánkových extraktech.

Tabulka 1

Obsah účinných látek v heřmánkových extraktech po 9 měsících (výchozí hodnota = 100)

Obsah alkoholu v extraktu	Extrakce drogy	Extrakce čerstvého heřmánku	
	40 %	40 %	25 %
silice	86 %	91 %	86 %
chamazulen	27 %	130 %	109 %
(—)- α -bisabolol	98 %	102 %	83 %

Jak z tabulky 1 vyplývá, klesá obsah azulenu v extraktu vyrobeném z heřmánkové drogy po 9měsíčním skladování podle očekávání drasticky, zatímco obsah silice a bisabololu zůstává relativně stabilní. U extraktů z čerstvého heřmánku se obsah silice a bisabololu chová srovnatelně s extraktem z drogy. Naproti tomu zůstal obsah chamazulenu úžasně stabilní, ba dokonce lehce stoupl oproti výchozí hodnotě.

Při extrakci čerstvého heřmánku je možno vycházet ze známých extrakčních postupů. Jelikož čerstvý heřmánek je objemnější než heřmánková droga, je však účelné, používat maceračního postupu, popřípadě macerace za pohybu, například způsobem popsaným v DOS č. 1 093 951.

Způsob podle vynálezu je použitelný zcela vešobecně, to znamená, že se hodí pro všechny heřmánky. Obzvláště se hodí pro použití heřmánkové odrůdy Degumill (odrůda chráněná v NDR pod názvem Degumill; DE patent č. 24 02 802; italský patent číslo 1 035 096), heřmánkové odrůdy Manzana (DOS č. 34 23 207), jakož i heřmánků podle DOS č. 35 42 756.

Tak obsahují výtažky vyrobené podle vynálezu z květů heřmánkové odrůdy Degumill například nejméně 18 mg % (—)- α -bisabololu a méně než 9 mg % ostatních bisabololů (jakožto bisabololoxidů).

Při použití květů heřmánkové odrůdy Manzana nebo heřmánkových květů podle západoněmecké patentové přihlášky DOS 35 42 756 obsahují heřmánkové výtažky vyrobené podle vynálezu například nejméně 24 mg% (—)- α -bisabololu a méně než 12 mg% ostatních bisaboloidů.

Jelikož heřmánkové květy všeobecně obsahují ještě příslušné korunní plátky květů úplně nebo alespoň částečně, mají extrakty vyrobené podle vynálezu také vyšší obsah flavonu než je tomu u dosavadních extraktů vyráběných ze sušených květů. Samozřejmě je také možno při extrakci podle vynálezu dále přidávat čerstvé korunní plátky heřmánkových květů, zmrazené nebo i sušené korunní plátky heřmánkových květů, čímž lze přidavě zvýšit obsah flavonu. Korunní plátky heřmánkových květů mají vysoký obsah flavonů (jako například apigeninu a jeho glykosidů).

Příklad 1

Množství čerstvého heřmánku ekvivalentní 200 gramům heřmánkové drogy (758 g, obsah vody 73,6 %, silice 876 mg%, azulen 57 mg%, bisabolol 151 mg%) se extrahuje s 510 g ethanolu (84 hmot. %) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po 30 minutách se extrahovaná hmota vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu byl známým způsobem stanoven obsah účinných látek:

azulen	14,7 mg%
silice	105,7 mg%
bisabolol	20,4 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	73,1 mg%
extraktivní látky	5,9 %
ethanol	39,6 % (g/g)

Srovnávací příklad (známý způsob)

200 g heřmánkových květů použitých jako výše, avšak sušených (sušení provedeno za vyloučení přímého slunečního světla v tenké vrstvě při teplotách pod 40 °C; silice 598 miligramprocent; azulen 22,7 mg%; bisabolol 150 mg%; obsah vody 9 %) se extrahuje se 1 050 g ethanolu (40 hmot. %) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po 30 minutách se drogová hmota vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu byl známým způsobem stanoven obsah účinných látek:

azulen	4,7 mg%
silice	87,0 mg%
bisabolol	12,9 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	59,9 mg%
extraktivní látky	5,3 mg%
ethanol	37,9 % (g/g)

Příklad 2

Množství čerstvého heřmánku ekvivalentní 200 gramům heřmánkové drogy (952 g; obsah vody 79 %; silice 876 mg%; azulen 57 mg%; bisabolol 151 mg%) se extrahuje s 540 g ethanolu (80 hmot. %) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minu-

tu. Po 30 minutách se extrahovaná hmota vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu byl známým způsobem stanoven obsah účinných látek:

azulen	8,2 mg%
silice	75,5 mg%
bisabolol	9,1 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	62,2 mg%
extraktivní látky	66 %
ethanol	26,5 % (g/g)

Srovnávací příklad (známý způsob)

200 g jak vpředu uvedeno použitých, avšak sušených heřmánkových květů (sušení jako ve srovnávacím příkladě 1; silice 598 mg%; azulen 22,7 mg%; bisabolol 150 mg%; obsah vody 9 %) se extrahuje s 1 050 g ethanolu (25 % hmot.) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách míchadla za minutu. Po 30 minutách se drogová hmota vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu se známým způsobem stanoví obsah účinných látek:

azulen	3,6 mg%
silice	66,0 mg%
bisabolol	6,7 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	48,9 mg%
extraktivní látky	6,3 mg%
ethanol	25,4 % (g/g)

Příklad 3

Množství čerstvého heřmánku ekvivalentní 300 gramům heřmánkové drogy (1 154 g;

obsah vody 74 %; silice 950 mg%; azulen 92 mg%; bisabololoxid A 180 mg%) se extrahuje se 1 330 g propan-2-olu (52 procent hmot.) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po 90 minutách se extrahovaná hmota vylisuje a extrakt se zfiltruje. V extraktu byly známým způsobem stanoveny účinné látky:

azulen	14,2 mg%
silice	101,5 mg%
bisabololoxid A	26,0 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	57,0 mg%
extraktivní látky	6,9 mg%
propan-2-ol	26,0 mg% (g/g)

Srovnávací příklad (známý způsob)

300 g jak vpředu uvedeno použitých, avšak sušených heřmánkových květů (sušení jako ve srovnávacím příkladě 1; silice 740 mg%; azulen 56 mg%; bisabololoxid A 168 mg%; obsah vody 9 %) se extrahuje se 2 100 g propan-2-olu (33 % hmot.) v korýtkové míchačce při 65 otáčkách za minutu. Po 95 minutách se drogová hmota vylisuje a extrakt byl známým způsobem stanoven obsah účinných látek:

azulen	6,7 mg%
silice	85,2 mg%
bisabololoxid A	17,4 mg%
apigenin a apigeninové glykosidy (počítáno jako apigenin)	52,4 mg%
extraktivní látky	6,6 mg%
propan-2-ol	28,5 % (g/g)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob získávání trvanlivých heřmánkových extraktů bohatých účinnými látkami, vyznačující se tím, že se čerstvé nebo zmrazené heřmánkové květy extrahují za teploty v rozsahu 10 až 60 °C vodnými C₁—C₄-alkanoly, jejichž alkanolový obsah činí 40 až 100 %.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že před extrakcí nebo během extrakce se dodatečně přidávají čerstvé, zmrazené nebo sušené heřmánkové okvětní lístky.