



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 17.V.1965 (P 109 136)

Pierwszeństwo:

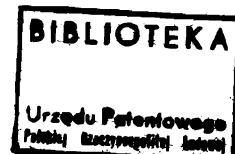
Opublikowano: 20.VI.1966

Kl. 30 h, 2/03

MKP A 61 k

27/14

UKD



Współtwórcy wynalazku: Aleksander Ożarowski, Mieczysław Łukaszewski, Wojciech Krószczynski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

**Sposób otrzymywania zespołu glikozydów nasercowych
z ziela konwalii**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania zespołu czynnych nasercowo glikozydów z ziela konwalii (*Convallaria majalis* L.) bez ich dalszego rozdzielania. W liściach, kwiatach i owocach konwalii znajdują się liczne glikozydy kardénolidowe, pochodne strofantydyny i strofantidiolu. Głównymi glikozydami są: konwalatoksyna, konwalatoksol, konwalozyd, konwalatoksolozyd i glikokonwalozyd, inne glikozydy występują w małych lub śladowych ilościach.

Znane są różne sposoby otrzymywania preparatów zawierających mieszaniny glikozydów konwalii. Zna-
ne jest stosowanie do ekstrakcji ziela etanolu lub
metanolu 85%-owego, metanolu 50%-owego oraz octa-
nu etylu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika użytego do
ekstrakcji, znana jest dalsza przeróbka otrzymanego
produktu przez rozpuszczenie w wodzie i oczyszczanie
roztworu wodnego albo za pomocą chromatografii
adsorpcyjnej na tlenku glinu, albo przez wytrącanie
zanieczyszczeń roztworem soli ołowiu, albo przez
wytrącanie zanieczyszczeń niektórymi rozpuszczalnikami.
Znane jest również wyczerpywanie glikozydów
z roztworu wodnego oczyszczonego uprzednio jed-
nym z wyżej wymienionych sposobów, do czego sto-
sowano mieszaninę chloroformu i etanolu, które wed-
ług różnych źródeł literaturowych mieszano w sto-
sunku 9 : 1, 1 : 1, 93 : 7. Znane jest oczyszczanie prze-
ciwprądowe substancji otrzymanej przez ekstrakcję,
którą przeprowadza się w układzie woda — octan
etylu. Te znane sposoby operują dużymi objętościa-

2

mi rozpuszczalników organicznych co wymaga apa-
ratury o dużej pojemności oraz uzupełniania nieunik-
nionych strat kosztownych rozpuszczalników. Po-
nadto sposoby oczyszczania, zwłaszcza za pomocą so-
li ołowiu, prowadzą do strat pewnej ilości glikozy-
dów, zaś chromatografia adsorpcyjna wymagająca
eluowania glikozydów z absorbentu oraz oczyszczanie
przeciwprądowe są operacjami bardzo długotrwa-
łymi i nadającymi się raczej w skali laboratoryjnej
niż w skali przemysłowej.

Okazało się, że użycie alkoholu bezwodnego do
ekstrakcji wysuszonego ziela, zwłaszcza użycie meta-
nolu, jest znacznie korzystniejsze niż znane stosowa-
nie alkoholi uwodnionych, gdyż do ekstraktu bez-
wodnego przechodzi wraz z glikozydami znacznie
mniejsza ilość substancji towarzyszących, tak zwa-
nych balastów, co ułatwia dalsze postępowanie.
W dalszym ciągu okazało się, że znany sposób
oczyszczania roztworu wodnego glikozydów przez
wytrącanie balastów solami ołowiu, które zawsze
prowadzą do obniżenia wydajności, można skutecz-
nie zastąpić oczyszczaniem roztworu wodnego przez
ekstrakcję rozpuszczalnikami nie mieszającymi się
z wodą, które nie rozpuszczają glikozydów, wobec
czego praktycznie nie wywołują strat. Ponadto zna-
lezione szczególnie korzystny stosunek mieszaniny
chloroformu z etanolem do wyczerpywania gliko-
zydów z oczyszczonego wodnego roztworu glikozy-
dów, który wynosi 1 część objętościową etanolu na
4 części chloroformu.

Według wynalazku wysuszone i sproszkowane ziele konwalii ekstrahuje się alkoholem 100%-owym zwłaszcza metanolem. Odpędza się alkohol z ekstraktu prawie całkowicie, a pozostałość zadaje wodą. Wodny roztwór oczyszcza się przez ekstrakcję znacznej części substancji balastowych i zanieczyszczeń benzenem i dwuchloroetanem, a następnie z tak oczyszczonego wodnego roztworu wyczerpuje się glikozydy mieszaniną etanolu i chloroformu w stosunku 1:4. Z tego ekstraktu po oddestylowaniu rozpuszczalników i zadaniu wodą uzyskuje się ponownie wodny roztwór, który się uwalnia od substancji barwnych przesączając go przez ciekłą warstwę tlenku glinu. Z odbarwionego przesączu wyczerpuje się glikozydy jak poprzednio, zagęszcza ekstrakt etanolowo-chloroformowy do uzyskania syropu. Syrop w celu wytrącenia osadu wkrapla się do bezwodnego eteru etylowego lub benzenu, korzystnie w niskiej temperaturze. Uzyskuje się substancję stałą zawierającą co najmniej 42% glikozydów kardiotonicznych. Skład otrzymanej mieszaniny glikozydów, jak wykazuje analiza chromatograficzna, odpowiada wzajemnemu stosunkowi ilościowemu poszczególnych glikozydów, w którym występują one w surowcu. Substancje towarzyszące, które wprawdzie nie mają bezpośredniego działania nasercowego ułatwiają resorpcję glikozydów z przewodu pokarmowego i chronią je przed szkodliwym wpływem enzymów trawiennych. Wobec czego otrzymany preparat nadaje się do stosowania doustnego.

Przykład. 110 kg rozdrobnionego ziele konwalii, 90% liści, 10% kwiatów, ekstrahowano trzykrotnie 1200 l, 700 l i 700 l metanolu bezwodnego łącząc razem ekstrakty, po czym ekstrahowano po raz czwarty, przeznaczając otrzymany ekstrakt do ekstrakcji nowej partii surowca. Z połączonych ekstraktów oddestylowano rozpuszczalnik dodając przy końcu 20 l wody. Otrzymany roztwór wodny wytrząsano z 20 l benzenu, a następnie trzykrotnie z dwuchloroetanem w ilości po 13 l. Z oczyszczonego roztworu wodnego wyczerpano glikozydy przez ekstrakcję mieszaniną chloroformu z etanolem w stosunku objętościowym 4:1 stosując najpierw 36 l, a następnie czterokrotnie po 30 l. Połączone wyciągi silnie za-

gęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze do 40°. Przy końcu destylacji dodano 8 l wody i usunięto resztę rozpuszczalników oraz odsączono wytrącone smoły. Otrzymany wodny roztwór przepuszczono przez kolumnę wypełnioną 2,5 kg tlenku glinu i przemyto ją 2,5 l wody. Z odbarwionego w ten sposób roztworu wodnego łącznie z popłuczką wyczerpano glikozydy przez ekstrakcję mieszaniną chloroformu i etanolu w stosunku 4:1 stosując najpierw 6 l, a następnie czterokrotnie po 5 l. Połączone wyciągi osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do syropowatej pozostałości dodano kilka ml metanolu bezwodnego, wymieszano i mieszaninę wkroplono przy stałym mieszaniną do 3 l zimnego bezwodnego eteru etylowego. Wytrącony osad barwy słomkowej odsączono i wysuszono. W otrzymanym preparacie oznaczono chromatograficznie zawartość konwalatoksyny 22%, konwalatoksolu 13% i konwalozydu 8%. Wydajność tego preparatu wynosiła 1,3 g z 1 kg suszonego ziele.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania zespołu glikozydów nasercowych z ziele konwalii przez ekstrakcję, oczyszczanie i zagęszczanie ekstraktów, **znamienny tym**, że wysuszone ziele ekstrahuje się bezwodnym alkoholem, uzyskany zagęszczony wyciąg po odpędzeniu większości alkoholu przeprowadza się w roztwór wodny, który oczyszcza się przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą i nie rozpuszczającymi glikozydów jak benzen i dwuchloroetan, a następnie ekstrahuje z wodnego roztworu glikozydy mieszaniną chloroformu z etanolem zwłaszcza w stosunku 4:1, po czym odparowuje rozpuszczalnik, pozostałość zadaje wodą i uzyskany wodny roztwór ewentualnie odbarwia działaniem adsorbentu i ponownie ekstrahuje glikozydy mieszaniną chloroformu z etanolem, a następnie odparowuje się rozpuszczalniki, i uzyskaną syropowatą substancję wkrapla do bezwodnego eteru lub benzenu wytrącając stałą substancję, którą następnie poddaje się suszeniu.