
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Zofia WIELUŃSKA

Preparaty galenowe z ziela miłka wiosennego. I. Otrzymywanie i trwałość preparatów

**Галеновые препараты из зелья горицвета
I. Получение и прочность препаратов**

Galenicals from *Adonis vernalis*. I. The Preparing and Stability of the Preparations

Ziele miłka wiosennego i jego preparaty są cennymi lekami nasercowymi. Do lecznictwa wprowadził je Bubnow w roku 1880 (1). Reichstein i Rosenmund wyodrębnili z niego dwa główne ciała czynne: w 1940 r. cymarynę (2) a w 1942 r. adonitoksynę (3). Strukturę tych związków wyjaśnili Katz i Reichstein w latach 1946—47 (4, 5). Według Stahla zawartość glikozydów w surowcu wynosi około 1% (6). Glikozydy miłka wykazują działanie zbliżone do naparstnicy. W porównaniu z naparstnicą działanie to jest szybsze, łagodniejsze i krótsze. Ponieważ nie kumulują się w organizmie, mogą być podawane w przerwach w leczeniu naparstnicą. Ponadto działają uspokajająco na układ nerwowy i moczopędnie (7, 8). Ziele miłka wiosennego najczęściej stosowane jest w postaci naparu, nalewki, intraktu i specyfików jak Adovern (9) i Adonilen (10).

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było przygotowanie preparatów galenowych z ziela miłka wiosennego oraz zbadanie siły ich działania w zależności od różnych sposobów otrzymywania, a także kontrola trwałości w okresie trzyletniego przechowywania. Wszystkie preparaty otrzymano z tego samego surowca, zakupionego z uprawy w okolicach Chełma w woj. lubelskim. W surowcu oznaczono usychalność, wilgoć w surowcu suchym, popiół oraz siłę działania. Siłę działania surowca oraz wszystkich w toku dalszej pracy badanych preparatów oznaczano metodą biologiczną na gołębiach wg

F. P. III (11). Każdorazowo obliczano błąd oznaczenia i przyjmowano tylko te wyniki, których błąd mieścił się w granicach wyznaczonych przez F. P. III, a więc nie przekraczał 5,7%. W przypadkach gdy błąd okazał się wyższy, oznaczenie powtarzano.

Tab. 1. Dane dotyczące surowca
Data concerning the product

Surowiec	Usychalność w %	Wilgoć w %	Popiół w %	Siła działania w jedn. gołębic
Ziele miłka wiosennego	84	7,15	8,3	7,52

Do porównania wrażliwości gołębi przy dalszych oznaczeniach biologicznych przygotowano wzorzec z własnego surowca wg propozycji B ü c h n e r a (12). Dobrze sproszkowany i wymieszany surowiec podzielono na 5-gramowe porcje, które umieszczono w ciemnych słoikach. Następnie słoiki wraz z zawartością dosuszono pod próżnią w temp. 50°C przez 10 godz. Po tym czasie słoiki zakorkowano, obwiązano pergaminem i zaparafinowano. Te 5-gramowe próbki stanowiły wzorzec do dalszych oznaczeń biologicznych, według tego wzorca sprawdzano wrażliwość poszczególnych serii gołębi używanych do oznaczeń. Wzorzec zawierał 7,86 jednostek gołębic w 1 g surowca a zawartość wody we wzorcu wynosiła 3,4%.

O t r z y m y w a n i e p r e p a r a t ó w

Z surowca świeżego sporządzono dwa preparaty: alkoholaturę i intrakt, a z surowca suchego: nalewki, wyciągi płynne i wyciągi suche.

A l k o h o l a t u r a.

Alkoholaturę przygotowano wg przepisu F. P. II (13) dla nalewki konwaliowej przez 14-dniową macerację spirytusem 90° w stosunku 10:12.

I n t r a k t.

Intrakt przygotowano metodą B o u r q u e l o t a (14) w następujący sposób:

500 g całego świeżego ziele miłka wrzucono do kolby zawierającej 500 g wrzącego alkoholu 95° i gotowano pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej przez 20 minut. Po przestygnięciu surowiec wyjęto z alkoholu, rozdrobniono i ponownie włożono do kolby z alkoholem. Całość uzupełniono alkoholem 95° do pierwotnego ciężaru i ogrzewano jeszcze raz pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut. Po ostudzeniu płyn zlan, surowiec wyciśnięto, oba płyny połączone i pozostawiono na 8 dni. Po upływie tego czasu przesączono.

Nalewka I.

Nalewkę przyrządzono przez perkolację spirytusem 70°, w stosunku 1 : 5 wg F. P. III (11).

Nalewka II.

Nalewkę przyrządzono przez 10-dniową macerację spirytusem 68° w stosunku 1:5 wg *Ergänzungsbuch D. AB. 6* (15).

Wyciąg płynny I.

Otrzymano wg *Ergänzungsbuch D. AB. 6* (15) przez perkolację mieszaniną spirytusu i wody w stosunku 3 : 7. Do zwilżenia surowca przed perkolacją użyto wyżej wymienionej mieszaniny w stosunku 550 cz na 1000 cz surowca. Przy perkolacji zebrano pierwszą porcję 85 cz i drugą otrzymaną przez całkowite wytrawienie surowca. Drugą porcję zagęszczono pod próżnią w temp. nieprzekraczającej 40°C do 15 cz. Obie porcje połączono.

Wyciąg płynny II.

Otrzymano przez perkolację spirytusem 70°, postępując jak wyżej.

Wyciąg suchy I.

Surowiec wytrawiano spirytusem 70° do całkowitego wyekstrahowania. Perkolat zagęszczono pod próżnią w temp. 40°C do połowy objętości, a następnie pozostawiono w temp. 4°C na 12 godz. Po upływie tego czasu przesączono od ciał balastowych i zagęszczono pod próżnią w temp. 40°C do sucha. Suchy preparat sproszkowano.

Wyciąg suchy II.

Otrzymano przez ekstrakcję surowca wodą w stosunku 1 : 100. 150 g surowca wytrząsano trzykrotnie z trzema 5-litrowymi porcjami wody destylowanej w wytrząsarce po 1 godzinie każdą porcję. Dłuższe wytrząsanie nie dawało lepszego wyekstrahowania surowca (oznaczanie biologiczne na gołębiach). Trzy porcje wyciągów wodnych połączono, a następnie zagęszczono pod próżnią w temp. 40°C do połowy objętości i pozostawiono w temp. 4°C na 12 godz. Po tym czasie odsączono od ciał balastowych, a przesącz zagęszczono pod próżnią w temp. 45°C do sucha. Suchy preparat sproszkowano. Preparaty zaraz po przygotowaniu oznaczono biologicznie na gołębiach. Siłę działania preparatów oraz stopień wytrawienia surowca przedstawia tab. 2.

Jak wynika z tab. 2 najlepsze wytrawienie surowca otrzymano dla alkoholatury 88,3%, intraktu 84,44%, nalewki I 76,86% i wyciągu płyn-

nego II 84,84%. Najslabsze wytrawienie w przypadku wyciągu płynnego I — 57% i wyciągu suchego II — 52,92%. Wyciąg płynny I otrzymano na spirytusie 27°, a wyciąg suchy II jest wyciągiem wodnym. Rozpad hydrolityczny cząsteczek glikozydów w czasie zbierania płynów wyciągowych a następnie przy zagęszczaniu preparatów przebiegał w tym wypadku szybciej niż w preparatach przyrządzanych na bardziej stężonym alkoholu.

Tab. 2. Siła działania preparatów i stopień wytrawienia surowca
The strength of the action of preparations and the degree of the extraction of raw product

Preparat	Ilość preparatu w 1 g suchego surowca	Ilość jednostek gołębic w 1 g preparatu	Ilość jednostek gołębic w przeliczeniu na 1 g surowca	Wytrawienie surowca w %	Straty ciał czynnych w %
1	2	3	4	5	6
Alkoholatura	9,1	0,73	6,64	88,3	11,7
Intrakt	9,2	0,69	6,35	84,44	15,56
Nalewka I	4,7	1,23	5,78	76,86	23,14
Nalewka II	9,6	0,55	5,28	70,21	29,79
Wyciąg płynny I	1	4,29	4,29	57,0	43,0
Wyciąg płynny II	1	6,38	6,38	84,84	15,16
Wyciąg suchy I	0,30	17,37	5,29	70,34	29,66
Wyciąg suchy II	0,26	15,31	3,98	52,92	47,08

Celem zbadania wpływu poszczególnych etapów otrzymywania wyciągów suchych na zawartość ciał czynnych przeprowadzono w toku produkcji oznaczenia biologiczne płynu wyciągowego na gołębiach, płynu wyciągowego do połowy zagęszczonego, po usunięciu ciał balastowych i gotowego preparatu. Wyniki przedstawia tab. 3. Dane zawarte w tab. 3 wskazują, że procesem powodującym największe straty glikozydów narscowych jest zagęszczanie wyciągów do sucha. Straty te wynoszą dla wyciągu suchego I — 18,09%, a dla wyciągu suchego II — 26,07%. Usunięcie ciał balastowych powoduje 9,05% strat ciał czynnych dla wyciągu suchego I i 16,08% dla wyciągu suchego II. Można zaobserwować, że we

wszystkich etapach produkcji, straty ciał czynnych są większe w przypadku wyciągu suchego II, który otrzymany był przez wytrawianie surowca wodą. Całkowite straty ciał czynnych dla wyciągu suchego I wynosiły 29,66%, a dla wyciągu suchego II — 47,08%.

Tab. 3. Straty ciał czynnych w poszczególnych etapach otrzymywania wyciągów suchych

The loss of active bodies in particular stages of the production of dry extracts

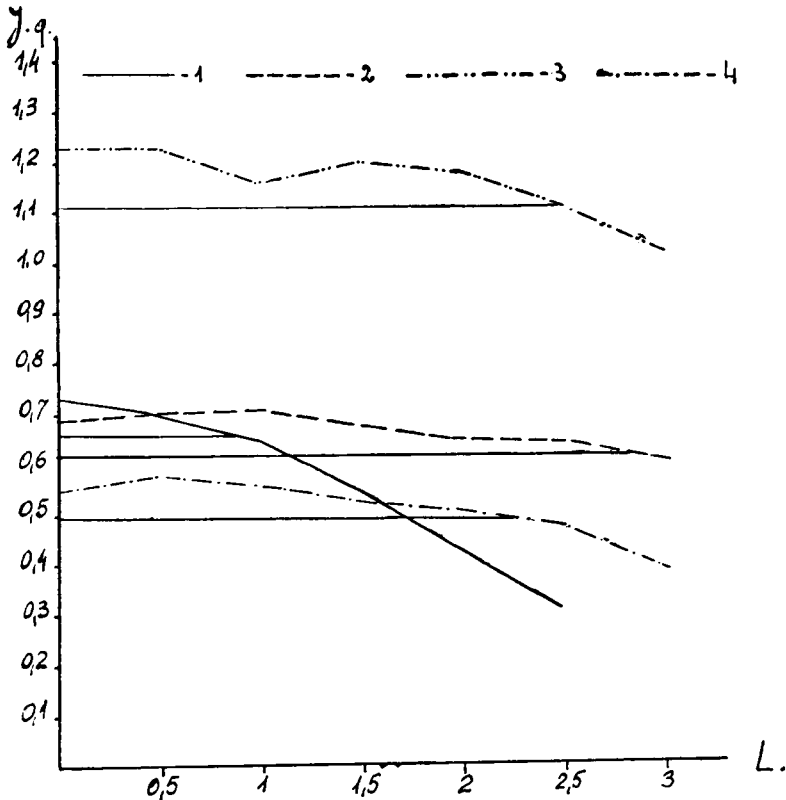
Preparat	Ekstrakcja surowca		Usuwanie ciał balastowych		Zagęszczenie do sucha		Straty ciał czynnych ogółem w %
	Jednostki gołębie w perkolacie z 1g surowca	Straty ciał czynnych w %	Jednostki gołębie w zagęszczonym perkolacie z 1g surowca	Straty ciał czynnych w %	Jednostki gołębie w preparacie z 1g surowca	Straty ciał czynnych w %	
1	2	3	4	5	6	7	8
Wyciąg suchy I	7,33	2,52	6,65	9,05	5,29	18,09	29,66
Wyciąg suchy II	7,15	4,93	5,94	16,08	3,98	26,07	47,08

Badanie trwałości preparatów

Preparaty przechowywano przez 3 lata w temp. pokojowej i co 6 miesięcy kontrolowano w nich zawartość ciał czynnych. Preparaty płynne przechowywano w butelkach szczelnie zamkniętych z ciemnego szkła, a wyciągi suche w szczelnie zamkniętych słoikach z ciemnego szkła w ekzykatorze nad chlorkiem wapnia. Ze względu na dużą higroskopijność wyciągów suchych, utrudniającą posługiwanie się nimi w praktyce aptecznej część wyciągu suchego I przerobiono na rozcierkę z cukrem mlekowym w stosunku 1 : 1. Rozcierkę przechowywano również w słoiku z ciemnego szkła w ekzykatorze nad chlorkiem wapnia. Ryc. 1 i 2 ilustrują spadek siły działania preparatów w okresie trzyletniego przechowywania. Poziome linie na wykresach w punkcie przecięcia z wykreśloną krzywą wyznaczają moment, kiedy spadek zawartości ciał czynnych wynosi 10%. Zgodnie z definicją Schou'a (16) za trwałość preparatu uważa się okres, w którym nie wykazuje on spadku zawartości ciał czynnych od normy lub też spadek ten nie przekracza 10% zawartości pierwotnej. Przecięcie się krzywej siły działania preparatu z linią poziomą wyznacza granicę trwałości preparatu.

Na podstawie wykresów ogólnie można stwierdzić, że preparaty z ziela miłka wiosennego są trwałe. Intrałki i nalewki były trwałe do 3 lat. Wy-

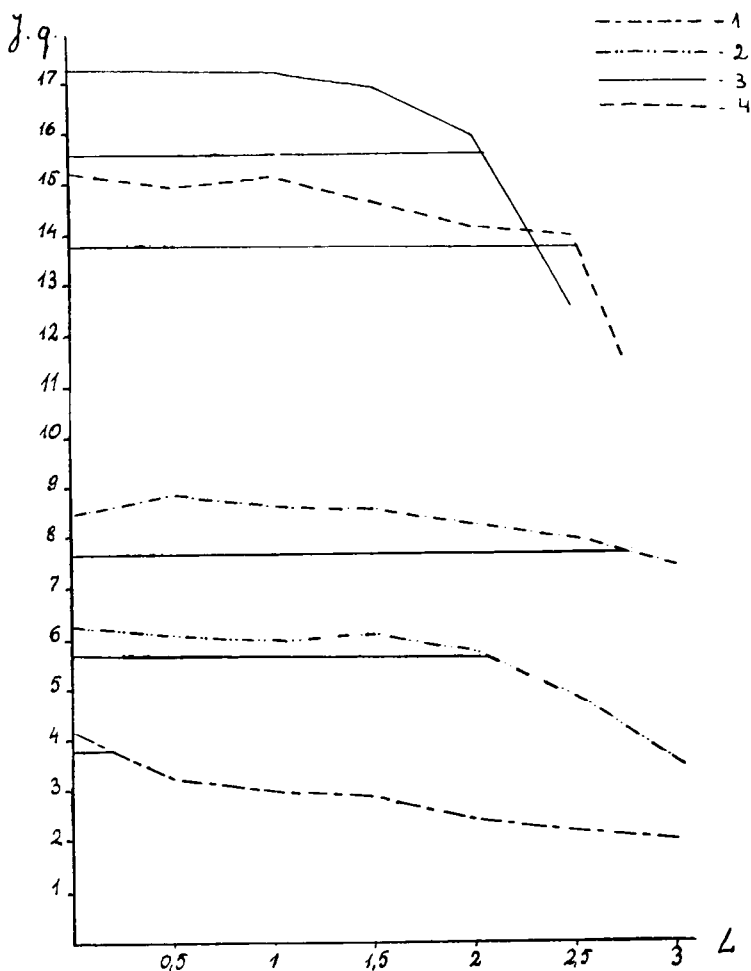
ciągi suche wykazywały trwałość średnio około 2 lata. Przydatność wyciągów suchych w praktyce aptecznej oraz ich trwałość zmniejsza znacznie duża ich higroskopijność. Mimo że były one przechowywane w eksykatorach nad chlorkiem wapnia, to przy kilkakrotnym otwieraniu naczyń do pobrania prób następowało zwilgotnienie wyciągów a następnie gwałtowny spadek zawartości ciał czynnych. Przez przerobienie wyciągów



Ryc. 1. Krzywe przedstawiające spadek siły działania w czasie 3-letniego przechowywania: 1 — alkoholatura, 2 — intrakt, 3 — nalewka I, 4 — nalewka II
The curves showing a decrease of the strength of action during 3 years long storage: 1 — alcoholature, 2 intract, 3 — tincture I, 4 — tincture II

suchych na rozcierki z cukrem mlekowym można częściowo zapobiec wilgotnieniu tych preparatów i zwiększyć ich trwałość. Rozcierka wyciągu suchego I była trwała 3 lata. Ale i w tym wypadku konieczne jest przechowywanie rozcierki w eksykatorze nad chlorkiem wapnia. Preparatami nietrwałymi były: wyciąg I i alkoholatura. Już przed upływem $\frac{1}{2}$ roku spadek zawartości ciał czynnych w tych preparatach przekra-

czał 10%. Małą trwałość tych preparatów można tłumaczyć niskim stężeniem alkoholu w gotowych preparatach i obecnością enzymów ekstrahujących się ze świeżego surowca w przypadku alkoholatury.



Ryc. 2. Krzywe przedstawiające spadek siły działania w czasie 3-letniego przechowywania: 1 — wyciąg płynny I, 2 — wyciąg płynny II, 3 — wyciąg suchy I, 4 — wyciąg suchy II, 5 — wyciąg suchy I — 1 + 1

The curves showing a decrease of the strength of action during 3 years long storage: 1 — extract fluid I, 2 — extract fluid II, 3 — extract dry I, 4 — extract dry II, 5 — extract dry I — 1 + 1

WNIOSKI

1. Przy przyrządzaniu preparatów galenowych z ziela miłka wiosennego najlepsze wytrawienie surowca otrzymano przy alkoholaturze, intrakcie i nalewce I.

2. Procesem, w którym następują największe straty ciał czynnych w czasie produkcji wyciągów suchych jest zagęszczanie płynów wyciągowych do sucha.

3. Przerobienie wyciągów suchych na rozcierki z cukrem mlekowym zapobiegają częściowo wilgotnieniu preparatów i przedłużają ich trwałość.

4. Trwałość preparatów galenowych z miłka wiosennego przedstawia się następująco: do 3 lat były trwałe intrakt i nalewki, średnio około 2 lata wyciągi suche.

5. Alkoholatura i wyciąg płynny I są preparatami nietrwałymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Ożarowski A.: Farmakodynamika surowców roślinnych. Wyd. Przem. Lekk. i Spożywcz. Warszawa 1960.
2. Reichstein T., Rosenmund H.: Pharm. Acta Helv. 15, 150, 1940.
3. Rosenmund H., Reichstein T.: Pharm. Acta Helv. 17, 176, 1942.
4. Katz A., Reichstein T.: Pharm. Acta Helv. 21, 329, 1946.
5. Katz A., Reichstein T.: Pharm. Acta Helv. 22, 437, 1947.
6. Stahl E.: Lehrbuch der Pharmokognosie. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart 1962.
7. Hano J.: Farmakologia i farmakodynamika. PZWL, Warszawa 1961.
8. Mazanowska A.: Środki nasercowe i przygotowanie z nich form recepturowych. Ministr. Zdr. Centr., Zarz. Aptek, Warszawa 1955.
9. Podlewski J., Chwalibogowska - Podlewska A.: Leki Współczesnej terapii. PZWL, Warszawa 1959.
10. Gosudarstwiennaja Farmakopieja SSSR VIII. Gosudast. Izdatielstwo Miedicinskoj Literatury. Moskwa 1952.
11. Farmakopea Polska III PZWL, Warszawa 1954.
12. Büchner S.: Farm. Pol. 16, 283, 1960.
13. Farmakopea Polska II. Nakł. Tow. Przyj. Wydz. i Oddz. Farm. przy Uniwer. w Polsce, 1937.
14. Modrzejewski F.: Farmacja stosowana. PZWL, Warszawa 1957.
15. Ergänzungsbuch D. AB. 6. Deutsch. Apoth. Verlag. Berlin 1941.
16. Shou S. A.: Schweiz. Apoth. Ztg. 97, 784, 1959.

Pracę otrzymano 19 III 1965.

РЕЗЮМЕ

Были изготовлены галеновые препараты из зелья горицвета, после чего исследована сила их действия биологическим методом на голубях, и выявлено влияние разных способов их изготовления на содержание активных тел в готовых препаратах. Установлено, что самый большой распад активных тел выступает при сгущении экстрактов досуха. Препараты хранились в течение трех лет; содержание в них активных тел определялось биологически на голубях

каждые 6 месяцев. Интракт и настойки оказались устойчивыми в течение 3-х лет, а сухие вытяжки — в среднем около 2-х лет.

Табл. 1. Данные характеризующие сырье.

Табл. 2. Сила действия и степень вытравливания зелья.

Табл. 3. Убытки активных тел на отдельных этапах получения сухих экстрактов.

Рис. 1. Кривые представляющие снижение силы действия препарата после трехлетнего хранения интракта и настоек.

Рис. 2. Кривые представляющие снижение силы действия препарата после трехлетнего хранения экстрактов.

S U M M A R Y

Galenicals from *Adonis vernalis* were prepared. The strength of their action was examined on pigeons by the biological method; the influence of various ways of preparations on the content of active bodies in ready-made preparations was determined. It was found that the greatest decomposition of active bodies occurs by dry condensation. The preparations were stored over a period of 3 years, and the number of active bodies present in them was determined biologically on pigeons at intervals of 6 months. The intract and tinctures remained unchanged up to 3 years and dry extracts about 2 years.

