

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

Henryk NERLO, Krystyna KOZIEJOWSKA

### Napary z surowców nasercowych

### Настои из сырья сердечных средств

### Infusions from Herbs Containing Cardiac Glycosides

Napary z roślinnych surowców zawierających związki kardenolidowe są formą leku chętnie stosowaną przez medycynę oficynalną w krajach Europy Środkowej i Wschodniej. Weszły też one do szeregu aktualnych lekospisów. Z przeglądu niektórych lekospisów wynika, że istnieją różne sposoby przyrządzania tych leków. Niektóre farmakopee zalecają zalewanie surowca wodą wrzącą, inne wodą o temperaturze pokojowej. Różny jest także czas ekstrakcji, stosunek ilościowy surowca i wody oraz sposób oddzielania wyciągu od surowca.

Wymienione parametry warunkują przebieg procesu wytrawiania a właściwy ich dobór decyduje o jakości przyrządzonego leku (1). Spośród licznych surowców kardiotonicznych w postaci naparów stosuje się najczęściej *Fol. Digitalis purpureae*, *Herba Adonidis vernalis*, rzadziej *Herba Convallariae majalis*. W piśmiennictwie fachowym istnieją nieliczne dane dotyczące naukowego opracowania naparów z tej grupy surowców.

Już Withering stwierdził (8), że odwar z naparstnicy jest mniej skuteczny od naparu. Przed ogrzewaniem naparu powyżej 10 minut przestrzega Soos (11). Borkowski i Lutomski (2) oznaczając surowiec zauważyli, że zawartość glikozydów wtórnych w wyciągach wodnych z liści naparstnicy zależy od temperatury ekstrakcji. Wpływ temperatury na zawartość glikozydów w wyciągach wodnych badali Fuchs, Wichtl, Jachs (3) oraz autorzy rumuńscy (5). Małą zawartość digitoksyny w naporach stwierdzili Neuwald i Diedier (10). Steppuhn (13) podaje, że glikozydy miłka wiosennego ulegają rozkładowi już w czasie przyrządzania naparów. Korzystny wpływ podwyższonej temperatury na wytrawianie glikozydów konwalii stwierdzili Modrzejewski i Nerlo (9). Laufke (7) donosi, że napar i macerat z ziela konwalii są preparatami równoważnymi w działaniu.

Celem pracy było sporządzanie naparów w oparciu o przepisy F. P. III i Supl. II do F. P. III z ziela miłka wiosennego, ziela konwalii majowej i liści naparstnicy purpurowej, ustalenie przy jakim stosunku ilościowym surowca do wody otrzymuje się optymalne wytrawienie ciał czynnych w tych formach leku oraz przeanalizowanie wpływu czasu i temperatury ekstrakcji na aktywność biologiczną preparatów.

#### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Napary sporządzano *lege artis* wg F. P. III i Supl. II do F. P. III. Przepisy te różnią się długością czasu ekstrakcji i temperaturą wody użytej do wytrawiania. Przepis F. P. III zaleca zalewanie surowca przepisaną ilością wody o temperaturze pokojowej i 15-minutowe ogrzewanie na wrzącej łaźni wodnej oraz sączenie po całkowitym ostudzeniu. Natomiast wg Supl. II do F. P. III surowiec zalewa się przepisaną ilością wody wrzącej, ogrzewa 15 min. na wrzącej łaźni wodnej i sący po 15 min., licząc czas od chwili zdjęcia infuzorki z łaźni.

Preparaty sporządzano w różnych rozcieńczeniach, biorąc na 1 g surowca 20, 50, 100, 200, 300, 400 g wody. Świeżo sporządzone napary oznaczano biologicznie na gołębiach drogą wlewu dożylnego wg metody oficynalnej w F. P. III. Do oznaczenia każdego naparu używano 6 gołębi. Średnia geometryczna z 6 oznaczeń wyraża wartość biologiczną naparu w jednostkach gołębiach w przeliczeniu na 1 g surowca. Za miarodajne wyniki przyjęto te oznaczenia, w których błąd nie przekroczył 5,7% średniej geometrycznej.

Analogicznie oznaczano miano biologiczne surowca. Preparaty oznaczano na gołębiach z tej grupy, z której pochodziły gołębie użyte do oznaczania surowca. Stopień wytrawienia dla każdego naparu podano w procentach, przyjmując zawartość jednostek gołębiach w 1 g surowca za 100.

Napary z naparstnicy purpurowej przebadano na zawartość głównych glikozydów wtórnych po rozdziale chromatograficznym na bibule oraz porównano je przy pomocy chromatografii cienkowsarstwowej. Zawartość glikozydów podano w procentach w przeliczeniu na surowiec.

#### Napary z ziela miłka wiosennego

Napary sporządzano z surowca grubo sproszkowanego (sito IV) o zawartości wilgoci 7,6%. 1 g surowca oznaczonego wg F. P. III zawierał 10,25 jednostek gołębiach. Wyniki oznaczeń ilustruje tab. 1.

Napary wg Supl. II do F. P. III są bardziej aktywne biologicznie aniżeli napary wg F. P. III. Wraz ze zwiększeniem ilości wody do sporządzania naparów wzrasta w preparatach zawartość ciał czynnych. Maksymalne wytrawienie surowca otrzymano w naparze 1 : 400 sporządzonym wg Supl. II do F. P. III. Nie potwierdzono więc wyników A h o u e n a (4), który w 1—5% naparach otrzymał 100% ciał czynnych, zawartych w surowcu. Stosunek 1 : 30 podawany przez farmakopee polskie nie zapewnia całkowitej ekstrakcji surowca.

Tab. 1. Napary z ziela miłki wiosennego  
 Infusions from *Herba Adonidis vernalis*

Ilość wody w g na 1 g surowca	Napary wg F.P. III			Napary wg Supl. II do F.P. III		
	Aktywność biologiczna w j. g.')	Stopień wytrawienia w %	% błędu	Aktywność biologiczna w j. g.	Stopień wytrawienia w %	% błędu
20	6,06	59,1	5,7	6,13	59,8	3,6
50	7,24	70,6	3,1	6,62	74,3	5,5
100	7,48	73,0	1,5	8,00	78,0	4,8
200	7,75	75,6	5,3	8,33	81,3	5,4
300	7,92	77,3	3,8	8,53	83,2	3,9
400	8,19	79,9	1,8	8,96	87,4	1,9

\* j. g. = jednostki gołębie

### Napary z ziela konwalii majowej

Surowiec przesiany przez sito IV o zawartości wilgoci 5,3% oznaczono, wytrawiając go wg przepisu F. P. III dla oznaczania miłki wiosennego. (Brak przepisu dla oznaczenia ziela konwalii). 1g surowca zawierał 12,04

Tab. 2. Napary z ziela konwalii majowej  
 Infusions from *Herba Convallariae majalis*

Ilość wody w g na 1 g surowca	Napary wg F.P. III			Napary wg Supl. II do F.P. III		
	Aktywność biologiczna w j. g.	Stopień wytrawienia w %	% błędu	Aktywność biologiczna w j. g.	Stopień wytrawienia w %	% błędu
20	4,83	40,1	5,4	7,19	59,7	4,3
50	7,97	66,2	4,0	8,69	72,2	4,5
100	10,10	83,9	2,0	10,20	84,7	4,5
200	10,26	85,2	5,2	10,33	85,8	4,3
300	10,63	88,3	5,7	10,63	88,3	3,3
400	10,69	88,7	3,9	10,64	88,3	2,8

jednostek gołębich. Wyniki oznaczeń naparów z niego sporządzonych ilustruje tab. 2. Porównując napary wg F. P. III i Supl. II do F. P. III nie stwierdzono istotniejszych różnic w działaniu na gołębie preparatów otrzymanych jednym jak i drugim sposobem.

Napary 1 : 100 zawierają ponad 80% ciał czynnych surowca. W naparach 1 : 400 zawartość ciał czynnych wynosi około 90%. Analogicznie jak przy naparach z miłka wiosennego w preparatach 1 : 20 i 1 : 50 wytrawienie surowca jest gorsze. Napary wg F. P. III zawierają 40—66% ciał czynnych, napary wg Supl. II do F. P. III 59—72%.

### Napary z liści naporstnicy purpurowej

Napary sporządzano z surowca przygotowanego wg F. P. III. Zawartość wilgoci wynosiła 4,7%. 1 g surowca zawierał 5,83 jednostek gołębich. Uzyskane wyniki ilustruje tab. 3. W działaniu na gołębie bardziej aktywne okazały się napary wg Supl. II do F. P. III. Praktycznie w rozcieńczeniu 1 : 100 uzyskuje się całkowite wytrawienie ciał czynnych surowca. Jeśli przyjąć przy oznaczeniach biologicznych dopuszczalną granicę błędu  $\pm 20\%$ , to napar 1 : 20 jest preparatem dostatecznie aktywnym biologicznie. Słabsze nieco w działaniu okazały się napary wg F. P. III. Szczególnie w rozcieńczeniach 1 : 20—1 : 100. Wraz z użyciem większej ilości wody do wytrawienia zbliżają się aktywnością do naparów wg Supl. II do F. P. III.

Tab. 3. Napary z liści naporstnicy purpurowej  
Infusions from *Digitalis* Leaf

Ilość wody w g na 1 g surowca	Napary wg F.P. III			Napary wg Supl. II do F.P. III		
	Aktywność biologiczna w j. g.	Stopień wytrawienia w %%	% błędu	Aktywność biologiczna w j. g.	Stopień wytrawienia w %%	% błędu
20	2,37	42,4	5,5	4,71	80,8	4,9
50	4,27	73,2	2,5	5,03	86,3	2,4
100	5,34	91,6	2,1	5,72	98,1	5,6
200	5,61	96,1	3,9	5,81	99,6	4,5
300	5,78	99,1	5,4	5,84	100,0	2,7
400	5,82	99,8	4,4	5,84	100,0	3,2

Oznaczanie ilościowe głównych glikozydów  
wtórnych w naparach z liści naporstnicy  
purpurowej

1% napary przebadano następnie na zawartość digitoksyny, gitaloksyny i gitoksyny. Dla wykazania skuteczności wytrawiania glikozydów wtórnych w preparatach wykonano dodatkowo macerację w temp. pokojowej wg Soosa, oraz napar wg F. P. II, którego maksymalna temp. podczas ekstrakcji wynosi  $+54^{\circ}\text{C}$ .

Zawartość glikozydów oznaczono ilościowo kolorymetrycznie z ksanthydolem (2) po rozdziale chromatograficznym na bibule Schleicher-Schüll 2043 b metodą zstępującą w układzie Kaisera (6) p-ksylen: mctyloetyloketon, wysyconych amidem mrówkowym. Wyniki podane w przeliczeniu na digitoksynę, dla której wykreślono krzywą wzorcową z ksanthydolem ilustruje tab. 4.

Tab. 4. Procentowa zawartość glikozydów wtórnych w maceracie i naparach  
z naporstnicy purpurowej  
Percentage content of secondary glycosides in maceration and infusions from  
*Digitalis* Leaf

Nazwa glikozydu	Macerat	N a p a r y		
		F.P. II	F.P. III	Supl. II do F.P. III
Digitoksyna	0,075	0,066	0,062	0.030
Gitaloksyna	0,050	0,025	0,021	0,012
Gitoksyna	0,024	0,025	0,023	0,023
Suma	0,149	0,116	0,106	0,065

Porównując sumę oznaczonych glikozydów wtórnych, najmniejszą ich ilość stwierdzono w naparze wg Supl. II do F. P. III. Najwięcej zawiera ich macerat wg Soosa. Napary wg F. P. II i F. P. III należy uznać za równorzędne. Najmniejszą zawartość digitoksyny i gitaloksyny wykazuje napar wg Supl. II do F. P. III. Glikozydom tym przypisuje się główne działanie kardi toniczne przy podaniu preparatów naporstnicy *per os*. Mała zawartość tych związków spowodowana jest użyciem do wytrawiania wrzącej wody, pod wpływem której następuje odszczepienie grupy formylowej gitaloksyny i przejście jej w gitoksynę oraz ulega inaktywacji digipurpidaza rozkładająca glikozydy pierwotne.

Porównanie zawartości glikozydów w naparach  
z liści naporstnicy purpurowej przy pomocy  
chromatografii cienkowarstwowej

Dla szybkiego porównania badanych preparatów stwierdzono przydatność chromatografii cienkowarstwowej na żelu. Chromatografię wyciągów chloroformowych używanych do oznaczeń ilościowych na bibule prowadzono wg Stahla w układzie Sjöhlma (12) octan etylu + metanol + woda, na żelu otrzymanym z handlowego szkła wodnego wg Dickey'a (14) z dodatkiem 15% gipsu. Chromatogram wywołano kwasem trójchlorooctowym z chloraminą. Obraz chromatogramu ilustruje ryc. 1. Plamy glikozydów w świetle dziennym zabarwiły się na żółto-zielono, w U. V. wykazywały jaskrawożółtą fluorescencję. Zasadnicze



Ryc. 1. Chromatogram porównawczy maceratu i naparów z liści naporstnicy purpurowej. Technika cienkowarstwowa; 1 — macerat wg Soosa, 2 — napar wg F. P. II, 3 — napar wg F. P. III, 4 — napar wg Supl. II do F. P. III, linie kropkowane — żółto-zielone plamy glikozydów widoczne w świetle dziennym  
A comparative chromatogram of maceration and infusions from *Digitalis* Leaf. A thin-layer technique; 1 maceration after Soos, 2 — infusion according to F. P. II, 3 — infusion according to F. P. III, 4 — infusion according to Supl. II F. P. III, dotted line — yellow-green stains of glycosides visible in daylight

różnice w ilości, wielkości i intensywności zabarwienia plam stwierdzono między maceratem a pozostałymi preparatami. Najbogatszym preparatem jest macerat. Natomiast napar wg Supl. II do F. P. III wykazywał mniej plam. Napary wg F. P. II i F. P. III nie wykazywały optycznie widocznych różnic.

#### WNIOSKI

1. Najbardziej aktywne biologicznie napary z miłka wiosennego otrzymano wg przepisu F. P. III Supl. II. Biorąc na 1 cz. ziela 400 cz. wody wytrawiono około 87% ciał czynnych surowca.

2. Podany przez F. P. III i Supl. II do F. P. III stosunek 1 : 30 nie zapewnia całkowitej ekstrakcji surowca, gdyż uzyskuje się tylko 70% ciał czynnych.

3. Ciała czynne konwalii majowej rozpuszczają się łatwo w wodzie; napary w granicach 1 : 100—1 : 400 wg F. P. III i Supl. II do F. P. III zawierają około 90% substancji działających.

4. Napary z liści naparstnicy purpurowej przyrządzone wg F. P. III i wg Supl. II w stosunku 1 : 100 zawierają ponad 90% ciał czynnych. W naporach 1 : 20 i 1 : 50 lepszą ekstrakcję otrzymano wg Supl. II.

5. Oznaczenia kolorymetryczne glikozydów wtórnych: digitoksyny, gitaloksyny i gitoksyny wykazały, że macerat wg Soosa zawiera ich 2-krotnie więcej aniżeli napar wg Supl. II.

6. Różnicę w ilości poszczególnych plam glikozydów między maceratem a naporami stwierdzono chromatografią cienkowarstwową na żelu.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bogs U.: *Deutsch Apoth. Ztg.* 98, 917, 1958.
  2. Borkowski B., Lutomski J.: *Biul. I. R. L.* 4, 299, 1958.
  3. Fuchs L., Wichtl M., Jachs H.: *Arch. Pharm.* 292/64, 15, 1959.
  4. Gestirner F.: *Prüfung und Verarbeitung von Arzneidrogen.* Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1955.
  5. Jonescu Stoian P., Calcandi V., Ciropol-Calcani J., Georgescu E., Ban P., Dinca D.: *Pharmazie* 17, 361, 1962.
  6. Kaiser F.: *Chem. Ber.* 88, 556, 1955.
  7. Laufke R. A. F.: *Pharmazie* 12, 745, 1957.
  8. Leclerc H.: *Précis de Phytoterapie.* Paris 1935, ref.: *Wiadom. Farm.* 64, 93, 1937.
  9. Modrzejewski F., Nerlo H.: *Acta Pol. Pharm.* 7, 161, 1950.
  10. Neuwald F., Didier H. J.: *Arch. Pharm.* 293, 114, 1960.
  11. Soos E.: *Scientia pharm.* 16, 65, 1948.
  12. Stahl E.: *Dünnschicht-Chromatographie.* Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1962.
  13. Supniewski J.: *Przegl. Zielar.* 5, 23, 1949.
  14. Waksmondzki A.: *Roczn. Chemii*, 32, 323, 1958.
- Pracę otrzymano 23 III 1965.

## РЕЗЮМЕ

Опираясь на предписания польской фармакопеи III и приложение II к польской фармакопее III был приготовлен настой из сырья для сердечных средств: *Herba Adonidis vernalis*, *Herba Convallariae majalis* и *Folium Digitalis purpureae*. Установлено оптимальное соотношение воды и сырья, температуру и время экстракции. Биологические исследования были проведены на голубях в соответствии с польской фармакопеей III.

В настоях из *Folium Digitalis purpureae* количественно определялось — после хроматографического распределения на бумаге — содержание дигитоксина, гиталоксина и гитоксина. Воздействием тонкослойной хроматографии на желе доказана разница в составе гликозидов в зависимости от способа приготовления препарата.

Рис. 1. Сравнительная хроматограмма мацерата и настоев из листьев наперстянки пурпурной. Техника тонкослойная. 1 — мацерат по Soos. 2 — настой по F. P. II. 3 — настой по F. P. III. 4 — настой по Supl. II F. P. III. Пунктированные линии: желто-зеленые пятна гликозидов наблюдаемых в дневном свете.

Табл. 1. Настои из зелья горицвета.

Табл. 2. Настои из зелья ландыша.

Табл. 3. Настои из листьев наперстянки пурпурной.

Табл. 4. Процентное содержание вторичных гликозидов в мацерате и настоях из листьев наперстянки пурпурной.

## SUMMARY

According to the prescriptions in F. P. III and Suppl. II to F. P. III infusions were made from herbs: *Herba Adonidis vernalis*, *Herba Convallariae majalis* and *Folium Digitalis purpureae*, which contain cardiac glycosides. The authors determined the optimum relation of water to the herb, the temperature and the time of extraction. Biological examinations were carried out on pigeons according to F. P. III. In the infusions from *Digitalis* Leaf the content of digitoxin, gitaloxin and gitoxin were determined quantitatively after separation with paper chromatography. A difference in the composition of glycosides in relation to the way of making the preparation was found with thin-layer chromatography on silica gel.