

Z Katedry Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr Henryk Nerio

Krystyna KOZIEJOWSKA i Zofia WIELUŃSKA

Porównanie wartości biologicznych preparatów z konwalii
(*Convallaria majalis*)

Сравнительное сопоставление биологической ценности
ландышевых лекарственных препаратов

A Comparison of the Biological Values of Preparations Obtained from
Lily of the Valley (*Convallaria majalis*)

Ziele konwalii, surowiec zawierający glikozydy nasercowe, zajmuje jedno z ważniejszych miejsc w medycynie. Konwalia nie była znana w starożytności, a pierwsze wiadomości o niej spotykamy w komentarzach Matthiolusa do dzieła Dioskuridesa „De materia medica” wydanych w roku 1565 (2). Współcześni botanicy uważają jednak, że rośliną tam wymienioną była *Lilium bulbiferum* lub *Hemerocalis fulva*, a nie konwalia.

W literaturze polskiej konwalia po raz pierwszy występuje w „Herbarzu Polskim” Marcina z Urzędowa (1595). W tym samym okresie Szymon Syreniusz (1541—1611), profesor botaniki na Uniwersytecie Krakowskim pisze w swym „Zielniku” o konwalii i podaje szereg przepisów na przyrządzanie z niej preparatów.

Farmakopea Wirtemberska z roku 1760 wprowadziła konwalię do medycyny jako surowiec oficynalny (13).

Całą roślinę opisuje (1) Czerwiakowski w pracy z roku 1861 pt. „Opisanie roślin skrytopłciowych lekarskich i przemysłowych”.

Glikozydy konwalii po raz pierwszy wykrył Walz w połowie XIX w.; a do lecznictwa wprowadził je znany rosyjski profesor Botkin (8).

Obecnie konwalia jest surowcem oficynalnym w wielu farmakopeach, a preparaty jej są często stosowane w recepturze jako składniki kropli i mikstur, rzadziej stosuje się samo ziele do przyrządzania naparów. Dlatego też odpowiednie przygotowanie pełnowartościowych preparatów galenowych jest sprawą bardzo ważną.

Farmakopea Polska II (3) podaje przepis na alkoholaturę przygotowaną z konwalii przez 14-dniową macerację świeżych zmiażdżonych kwiatostanów spirytusem 90° w stosunku 10 + 12. Farmakopea Polska III (4) zmodyfikowała przepis przyrządzania preparatu *Tinc. Convallariae maj.*, zastępując świeże kwiatostany suszonym ziele, które wytrawia się przez perkolację spirytusem 70° w stosunku 1 + 10.

Farmakopea ZSSR VIII (5) z roku 1952 wprowadziła nalewkę z mieszaniny 25 cz. kwiatów i 75 cz. liści wysuszonych, przez perkolację spirytusem 40°; z tej ilości surowca otrzymuje się 1 litr nalewki.

Farmakopea Szwajcarska V z roku 1941 (12) używa samych kwiatostanów wysuszonych w temperaturze 50—60°C i spirytusu 70°. Nalewkę przyrządza się przez perkolację w stosunku 1 : 10.

Farmakopea Brytyjska z roku 1953 i Amerykańska XV nie podają preparatów z konwalii.

Według niektórych badaczy (Meyerat i Muhlemann) bardziej wartościową częścią rośliny są kwiaty (7). Zawierają one więcej substancji czynnych farmakologicznie, a nie posiadają działania porażającego i wymiotnego. Liście zaś, obok konwalatoksyny, zawierają inne związki, mające niepożądane działanie uboczne. Nowsze badania aktywności poszczególnych części rośliny (Modrzejewski F. i Nerlo H. (9, 11) wykazały, że liście i kłącza wywierają również silne działanie farmakologiczne. Zawartość ciał czynnych w tych częściach rośliny waha się znacznie w zależności od pory roku. Liście największą aktywność wykazują na wiosnę, zawartość ciał czynnych w kłączach jest największa w październiku, tj. po odpadnięciu liści.

Jak przypuszcza się (7) jedynym glikozydem, mającym działanie nasercowe jest konwalatoksyna, która pod względem chemicznym jest ramnozydem strofantydyny. Konwalatoksyna jest najsilniejszym z dotychczas znanych glikozydów nasercowych (1 mg = 3000 — 3500 jedn. żabich). Drugi glikozyd konwalaryna ma charakter saponinowy i działa porażająco na serce. Konwalaryna jest glikozydem farmakologicznie nieczynnym.

Do sporządzania nalewek najodpowiedniejszy jest spirytus 70°. Użycie spirytusu o mniejszym stężeniu nie jest korzystne, ponieważ może on ekstrahować większe ilości konwalaryny o niepożądanym działaniu. Natomiast spirytus o większym stężeniu jest gorszym rozpuszczalnikiem dla konwalatoksyny.

W nowoczesnych farmakopeach świeży surowiec konwalii zastąpiono surowcem suszonym, a kwiatostany całą rośliną. Ze względów praktycznych zarówno w aptece, jak i na skalę przemysłową wygodniejsze jest posługiwanie się surowcem suszonym. Od dawna uważano, że ciała czynne konwalii, glikozydy nasercowe, są związkami nietrwałymi, które podczas suszenia mogą ulegać rozkładowi. Nowsze badania (9) stwierdzają, że podczas suszenia surowiec traci częściowo swą aktywność, niemniej jednak wysuszony surowiec stanowi nadal lek wartościowy.

BADANIA WŁASNE

W części doświadczalnej naszej pracy staraliśmy się stwierdzić, który przepis daje najlepszy preparat galenowy. Do badań brałyśmy surowiec zebrany z terenu lubelskiego. Preparaty sporządzono z surowca zebranego z tego samego stanowiska z lasu pod Puławami. Zebrano kwiatostan wraz z dwoma otaczającymi go liśćmi przed zupełnym rozwinięciem się kwiatów. Osobno zebrano same kwiatostany z głąbikami o długości wymaganej przez F. P. II. Natychmiast po zebraniu ze świeżego

surowca sporządzono intrakt i alkoholaturę z ziela oraz alkoholaturę z samych kwiatostanów. Drugą część surowca zaraz po zebraniu wysuszone w temp. 40°C, a następnie ogrzewano przez trzy godziny w temp. 60—70°C, przy czym w materiale wysuszonym zbadano ubytek wody:

w zielel	ubytek wody wynosił	82%
w kwiatostanach		87,3%

Alkoholaturę z ziela konwalii i alkoholaturę z kwiatostanów sporządzono wg przepisu F. P. II dla *Tinctura Convallariae*. Intrakt z ziela konwalii sporządzono metodą Bourquelota w sposób następujący (10):

300 g całego, świeżo zebranego, ziela konwalii wrzucano do kolby zawierającej 300 g wrzącego alkoholu i gotowano pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej przez 20 min. Po przestudzeniu surowiec wyjęto z alkoholu, zmiażdżono w młynku i tak rozdrobniony włożono z powrotem do kolby z alkoholem. Całość uzupełniono alkoholem do pierwotnego ciężaru i gotowano jeszcze raz pod chłodnicą zwrotną przez 20 min. Po ostudzeniu zlano macerat, surowiec wyciśnięto w prasie, oba płyny połączone i pozostawiono na 8 dni. Po upływie tego czasu przesączono.

Nalewkę konwaliową przygotowano z surowca wysuszonego wg F. P. III.

Dla porównania wartości tak przygotowanych preparatów użyto żab wodnych. Badania przeprowadzono dwukrotnie metodą bezczasową Houghtona w odstępach 9 miesięcy.

Przygotowanie preparatów do oznaczeń

10 ml odpowiedniego preparatu zagęszczono na łaźni wodnej w próżni do objętości 5 ml. Pozostałość przeniesiono do kolbki miarowej na 25 ml popłukując parowniczkę wodą destylowaną i uzupełniono wodą destylowaną do kreski. Tak przygotowany roztwór wstrzykiwano żabom poprzez dno szczęki dolnej do piersiowego worka limfatycznego w ilości proporcjonalnej do wagi żaby. Za najmniejszą dawkę śmiertelną uważa się taką ilość preparatu, która po 24 godz. zabija trzy z 5 żab użytych do doświadczenia i na odwrót. Otrzymaną ilość preparatu, odpowiadającą najmniejszej dawce śmiertelnej przeliczono na jednostki żabie. Za jednostkę żabią przyjmuje się najmniejszą ilość preparatu, która zabija jeden g żaby w ciągu 24 godz. Wrażliwość żab sprawdzono za pomocą strofantyny i wzorcowej nalewki z konwalii przyrządzonej z kwiatostanów. Otrzymano następujące wyniki w jednostkach żabich:

Nazwa preparatu	1 oznaczenie	2 oznaczenie po 9 miesiącach
1. Alkoholatura z ziela	500	423
2. Alkoholatura z kwiatostanów	666	600
3. Intrakt z ziela	470	425
4. Nalewka z ziela	422	420

Alkoholatura z kwiatostanów konwalii wykazała najwięcej jednostek żabich; dużo ciał czynnych zawiera również alkoholatura z ziela konwalii. Nalewka i inkrakt z ziela są nieco słabsze. Spadek ilości ciał czynnych w tych dwóch preparatach może być spowodowany zmianami zachodzącymi w czasie suszenia surowca i wpływem temperatury w czasie stabilizacji (10).

Ponowne oznaczenia wykonane po 9 miesiącach wykazały pewne zmiany w ilości ciał czynnych. I tak widoczne zmiany zaszły w obu alkoholaturach, natomiast w nalewce ilość ciał czynnych nie ulega zmianie. Stosunkowo niewielkie zmiany zauważono w intrakcie z ziela konwalii.

Dla stwierdzenia, która z wyżej stosowanych przez nas metod daje preparat najbardziej wartościowy zbadano oprócz wartości farmakologicznej poszczególnych preparatów także wydajność preparatu z tej samej ilości suchego surowca:

z 1 g suchego ziela konwalii otrzymano:

11,22 g alkoholatury

10,1 g inkraktu

9,15 g nalewki

z 1 g suchych kwiatostanów otrzymano:

16,3 g alkoholatury

Jak widać z powyższego zestawienia najwięcej preparatu w przeliczeniu na 1 g suchego surowca otrzymuje się dzięki przyrządzeniu alkoholatury z kwiatostanów. Natomiast wydajność alkoholatury z ziela konwalii jest niższa, co wynika z mniejszej zawartości wody w świeżym surowcu. Małą wydajność otrzymano również dla inkraktu i nalewki.

Przy zastosowaniu świeżego surowca do preparatów galenowych z konwalii wynikają trudności polegające na: a) krótkim okresie kwitnienia, b) dużej pracochłonności przy zbiorze kwiatostanów, c) konieczności szybkiego transportu. Najekonomicznym zatem preparatem jest nalewka z suchego surowca, przyrządzona wg F. P. III, ponieważ pod względem trwałości przewyższa pozostałe preparaty.

WNIOSKI

Najbardziej czynne okazały się obydwie alkoholatury, to znaczy alkoholatura z kwiatostanów i z ziela, które zarazem w porównaniu z pozostałymi preparatami wykazują największą wydajność w przeliczeniu na suchy surowiec. Najmniejszy ubytek ciał czynnych z preparatów przez nas przygotowanych wykazała po upływie 9 miesięcy nalewka z ziela konwalii, przyrządzona wg F. P. III.

PISMIENNICTWO

1. Czerwiakowski I.: Opisanie roślin dwulistnych lekarskich i przemysłowych, Kraków 1861. 2. Dioscorsi I Dim Pietro Andrea Matthioli, Nelli sei

libri Di Pedacio Dioscoride Anazarbeo dell materia Medicinale, s. 921, Venetia 1568. 3. Farmakopea Polska II s. 888, Tow. Przyjaciół Wydz. i Oddz. Farm. przy Uniwersytetach w Polsce, Warszawa 1946. 4. Farmakopea Polska III, s. 302, 634, P.Z.W.L., Warszawa 1954. 5. Farmakopea ZSSR VIII, s. 564, Gos. Izd. Med. Liter., Moskwa 1952. 6. Gatty-Kostyal M.: Zarys farmacji galenowej, s. 66—78, 135—137, Farm. Inst. Wyd., Warszawa 1948. 7. Kommentar zur Pharmakopea Helvetica, s. 839, 389, Selbst. des Schweiz. Apotheker Vereins, Zürich 1947. 8. Krawkow N. P.: Osnovy Farmakologii. Pietrograd 1915. 9. Modrzejewski F., Nerlo H.: Act. Pol. Pharm. 7, 161—179, 1950. 10. Modrzejewski F.: Farmacja Stosowana, s. 220, P.Z.W.L., Warszawa 1957. 11. Nerlo H.: Farmacja Polska, 4, 207—210, 1950. 12. Pharmacoepa Helvetica V, s. 957, Druck und Verlag von Stämpfli, Bern 1941. 13. Pharmacoepa Wirtembergica, Wyd. II. Studgardiae, 1760.

Р Е З Ю М Е

Аторами приготовлены были следующие галеновые препараты из ландыша: алкогольатуры из травы и соцветий, а также настойка и интракт из травы. Затем на основе экспериментов, производимых на лягушках по безвременному методу Югтона определяли силу действия, а также активную продолжительность этих препаратов. Наиболее активными оказались алкогольатуры из соцветий и травы ландыша. Оба эти алкогольатуры обладают наибольшей продуктивностью в перечислении на сухое сырьё. Проверка, произведенная спустя 9 месяцев, показала, что самые незначительные изменения выступили в *Tinc. Convallariae maj.*, приготовленной согласно указаниям F. P. III.

S U M M A R Y

The authors obtained from *Convallaria majalis* the following galenic preparations: an alcoholature from the herb and inflorescences and a tincture and intract from the herb. These preparations were tested on frogs by Houghton's method and their activity and stability were compared. The alcoholature from the herb and that from inflorescences proved to be the most active preparations. A great quantity of these two alcoholatures can be obtained from a relatively small amount of dried raw material. After 9 months, the smallest changes in the activity of these preparations occurred in *Tinc. Convallariae maj.*, prepared according to the method described in the Polish Pharmacopoeia III (F. P. III).

