

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО НА ОСНОВАНИИ ФИТОХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

©2013 Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, Д.Ф. Иванова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Поступила 15.06.2013

Проведены фитохимическое и технологическое исследования сырья первоцвета весеннего (лекарственного). Оптимизированы условия и выбран метод экстрагирования сырья. Предложена современная лекарственная форма первоцвета весеннего.

**Ключевые слова:** трава первоцвета весеннего (лекарственного), химический состав, технологические свойства сырья, метод экстрагирования.

Актуальной задачей российской фармацевтической науки и практики является создание новых отечественных лекарственных средств растительного происхождения как наиболее эффективных и безопасных. В качестве импортозамещающих отечественных сырьевых источников комплекса биологически активных веществ (БАВ), содержащих полифенольные соединения, органические кислоты и тритерпеновые сапонины представляют интерес широко распространенные на территории РФ растения рода *Primula* – первоцвет весенний (лекарственный) (*Primula veris* L. или *P. officinalis* (L.) Hill.) и его подвид первоцвет крупночашечный (*P. macrocalyx* Bunge), широко распространенный на территории Республики Башкортостан.

В отечественной официальной медицинской практике разрешено к применению 10 зарубежных препаратов на основе корневищ первоцвета весеннего в качестве отхаркивающих средств. Листья первоцвета весеннего применяются в качестве поливитаминного пищевого растительного сырья.

Исследованный нами ранее химический состав травы первоцвета весеннего с применением современных физико-химических методов анализа показал наличие в нем различных групп БАВ, результаты исследований представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что доминирующими группами БАВ по количественному содержанию являются полифенольные соединения и органические кислоты.

Методами хроматографии (ТСХ, ВЭЖХ) в траве первоцвета весеннего идентифицировано – 17 соединений фенольной природы, из которых 14 обнаружены впервые: арбутин, умбеллиферон, галловая, хлорогеновая, кофейная, цикориевая, феруловая, коричная кислоты, рутин, апигенин, лютеолин-7-гликозид, дигидрокверцетин, витексин, байкалин [3, 4].

Методами ТСХ (на пластинках «Sorbfil») и ВЭЖХ (на аминокислотном анализаторе «ААА-339», Чехия) проведено изучение аминокислотного

**Таблица 1.** Содержание различных групп БАВ в траве первоцвета весеннего

Группа БАВ	Количественное содержание, %
Полисахариды	3,3
Сумма свободных органических кислот	7,3
Аскорбиновая кислота	3,6
Дубильные вещества	5,4
Сумма тритерпеновых сапонинов в пересчете на урсоловую кислоту	3,3
Сумма флавоноидов в пересчете на рутин	5,5

состава исследуемых растений. Установлено наличие 13 свободных аминокислот (из них 8 – незаменимых): аргинин, валин, гистидин, глицин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, пролин, серин, треонин, тирозин, фенилаланин.

Методом эмиссионного спектрального анализа изучен макро- и микроэлементный состав надземных частей первоцвета весеннего, определено количественное содержание 10 наиболее значимых элементов. Установлено, что изучаемые образцы сырья накапливают значительные концентрации таких макро- и микроэлементов, как калий, натрий, кальций, фосфор, магний, марганец, цинк, железо, цинк, йод.

С целью стандартизации сырья нами была разработана спектрофотометрическая методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сырье первоцвета весеннего; проведена валидация методики по следующим характеристикам: правильность, прецизионность, специфичность, линейность [3].

Таким образом, исследованный нами химический состав травы первоцвета весеннего показал перспективность создания лекарственной формы на его основе.

Современная фармацевтическая технология фитопрепаратов предлагает разнообразные лекарственные формы, среди них – галеновые и новогаленовые препараты. Любая лекарственная форма имеет свои преимущества и недостатки.

Латыпова Гузель Минулловна, к.фарм.н., доцент, e-mail: primula17@rambler.ru; Давлетшина Разида Язафаровна, к.фарм.н., доцент; Иванова Дина Фирусовна, ассистент

Мы остановились на водных извлечениях (настоях и отварах), так как они не потеряли своей актуальности и широко используются в условиях мелкосерийного производства (фитобары, внутриаптечные заготовки) и домашних условиях. Благодаря настоям и отварам, существует возможность изготавливать препараты из тех видов сырья, для которых выделение индивидуальных действующих веществ не разработано или экономически невыгодно. К положительным особенностям водных извлечений относится доступность сырья и простота технологии изготовления. Вода, как один из факторов, определяющих проведение процесса экстракции, является наиболее распространенным экстрагентом в производстве фитохимических препаратов и обладает рядом преимуществ: хорошо проникает через клеточные стенки, растворяет многие лекарственные вещества, фармакологически индифферентна, экономически доступна и соответствует требованиям техники безопасности [1].

В основе получения лекарственной формы лежат определенные технологические процессы. В случае получения водных извлечений мы говорим о процессе экстракции, который является массообменным процессом, подчиняющимся законам диффузии и зависящим от различных факторов.

При экстрагировании лекарственного растительного сырья необходимо учитывать две основные группы факторов – это технологические свойства сырья и гидродинамические условия процесса экстракции.

Из технологических свойств сырья, определяющих процесс экстракции, ранее нами были изучены насыпная масса, сыпучесть, степень набухания, коэффициент поглощения экстрагента. Получены следующие результаты:

Насыпная масса (Нц), г/см <sup>3</sup>	0,208
Угол естественного откоса (φ)	20°
Степень набухания в воде	2,446
Степень набухания в этаноле 70°	0,443
Коэффициент поглощения воды	3,447
Коэффициент поглощения этанола 70°	1,443

Для разработки оптимальной технологии водного извлечения из лекарственного растительного сырья также были изучены условия проведения процесса экстрагирования.

Гидродинамические условия проведения про-

цесса экстракции, то есть скорость и характер движения экстрагента в случае водных извлечений реализовались посредством постоянного перемешивания и поддержания оптимальной температуры.

Для определения условий экстракции были выбраны следующие параметры оптимизации: количественное содержание органических кислот и флавоноидов, содержание экстрактивных веществ. Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин проводили по разработанной нами методике, содержание экстрактивных веществ и органических кислот определяли по методике ГФ XI.

Нагревание имеет существенное значение для ускорения процесса экстракции и повышения выхода экстрактивных веществ в извлечение. При нагревании повышается растворимость, ускоряется диффузия молекул экстрагента и экстрагируемых веществ, происходит гибель микроорганизмов. Однако продолжительное действие высокой температуры может привести к негативным последствиям: разрушению термолабильных веществ, увеличению выхода сопутствующих и балластных веществ. Изучали экстракты, полученные настаиванием водой, нагретой до температуры 80°С и 100°С. Результаты приведены в таблице 2. Повышение температуры экстрагирования до 100°С дает снижение выхода флавоноидов и органических кислот. Содержание экстрактивных веществ при повышении температуры увеличивается, это объясняется выходом сопутствующих и балластных веществ при продолжительном действии высокой температуры. Рекомендуемая нами температура настаивания составляет 80°С.

Одним из важных факторов является длительность экстракции. Экстракция в большинстве случаев наиболее активно протекает в первые часы, а затем её скорость снижается, поэтому настаивание проводили в течение 30, 45, 60, 90, 120 минут (табл. 2). Оптимальное время экстрагирования, которое позволяет обеспечить высокий выход биологически активных веществ при относительно невысоких затратах электроэнергии, составляет 60 мин. Увеличение времени экстрагирования до 90 и 120 мин позволяет незначительно повысить выход флавоноидов, а содержание органических кислот, напротив, уменьшается.

**Таблица 2.** Выход суммы экстрактивных веществ и БАВ в зависимости от температурного режима и длительности экстракции

Количественное содержание БАВ	Длительность экстракции, мин.					Температурный режим	
	30	45	60	90	120	80°С	100°С
Органические кислоты, %	13,03	13,03	13,65	13,03	12,41	16,17	13,65
Флавоноиды, %	1,70	1,72	1,89	1,90	1,91	2,01	1,72
Экстрактивные вещества, %	4,81	4,81	5,74	5,19	6,11	5,00	5,74

Влияние на выход БАВ оказывает также соотношение сырье – экстрагент. Нами были сравнительно изучены извлечения из сырья в соотношении 1:5, 1:10, 1:15. Результаты приведены в таблице 2.

Учитывая технологические свойства сырья – относительно высокие значения коэффициента водопоглощения (3,45) и степени набухания в воде (2,45) как наиболее оптимальное выбрали соотношение сырья и воды 1:10.

Для каждого растительного материала оптимальная степень измельчения зависит от анатомического строения и химического состава экстрагируемого сырья.

Степень измельчения определяет поверхность соприкосновения фаз и оказывает большое влияние на процесс экстракции и качество вытяжки. Полученные водные извлечения из сырья со степенью измельчения 1 мм, 3 мм и 5 мм сравнительно изучали по содержанию БАВ и экстрактивных веществ (табл. 3).

Как видно из таблицы, оптимальная степень измельчения, при которой достигается максимальное извлечение экстрактивных веществ, суммы флавоноидов и органических кислот – 1-3 мм.

**Таблица 3.** Выход суммы экстрактивных веществ и БАВ в зависимости от соотношения сырье – экстрагент и степени измельчения сырья

Количественное содержание БАВ	Соотношение сырье-экстрагент			Степень измельчения сырья		
	1:5	1:10	1:15	1 мм	3 мм	5 мм
Органические кислоты, %	19,23	16,17	9,31	15,54	13,65	13,03
Флавоноиды, %	2,62	2,01	1,69	3,08	2,12	1,40
Экстрактивные вещества, %	7,41	5,00	3,33	5,74	4,63	5,37

Нами были подобраны оптимальные условия технологии получения водного извлечения из травы первоцвета весеннего:

температурный режим - 80<sup>0</sup>С,  
время экстракции – 60 мин,  
соотношение сырья и экстрагента - 1:10,  
степень измельчения сырья - 1-3мм.

Одним из основных фармацевтических факторов, определяющих терапевтическую эффективность препарата, является оптимальная лекарственная форма. Проведенные ранее исследования позволили определить оптимальные условия получения водного экстракта травы первоцвета. Однако водные извлечения, как готовые формы, недостаточно стабильны, требуют определенной фасовки, условий и сроков хранения. Поэтому является очевидным перспективность получения более стабильной формы – фильтр-пакет из сырья.

Фильтр-пакет из лекарственного растительного сырья – это дозированная лекарственная форма, которая позволяет использовать полученные извлечения всегда свежими, что является важным аспектом с точки зрения микробной контаминации жидких лекарственных форм. Также имеются ряд преимуществ: точность дозирования, простота приготовления и удобство применения, полная экстракция биологически активных веществ, портативность при транспортировке и хранении.

Для получения фильтр-пакетов 1,0 сырья, измельченного до частиц размером 1-3 мм, фасовали в пакетики в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00. Провели сравнительное изучение водных извлечений, приготовленных из сырья и фильтр-пакетов из травы первоцвета весеннего, по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин, органических кислот и экстрактивных веществ (табл. 4).

**Таблица 4.** Выход суммы экстрактивных веществ и БАВ из сырья и фильтр-пакетов

Количественное содержание БАВ	Извлечение из сырья	Извлечение из фильтр-пакета
Органические кислоты, %	13,65	12,35
Флавоноиды, %	1,89	1,56
Экстрактивные вещества, %	5,74	4,25

Таким образом, были оптимизированы условия проведения водной экстракции сырья первоцвета весеннего и предложена современная лекарственная форма для получения водного экстракта – фильтр-пакет.

Полученные водные извлечения из фильтр-пакетов не уступают водным извлечениям из сырья, полученным в одинаковых условиях, по содержанию доминирующих групп БАВ суммы флавоноидов в пересчете на рутин и органических кислот. Снижение содержания экстрактивных веществ объясняется их механической задержкой фильтрующим материалом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.Е., Арзамасцев А.П., Багирова В.Л. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация. СПб.: СпецЛит, 2001. 223 с.
2. Крикова А.В., Ляхова Н.С., Давыдов В.С. Биологическая активность растительных источников флавоноидов // Фармация. 2006. № 3. С. 36-37.
3. Латыпова Г.М., Романова З.Р., Бубенчикова В.Н., Галимова Д.Ф., Катаев В.А. Содержание флавоноидов в сырье первоцвета весеннего // Фармация. 2012. № 6. С. 20-22.
4. Латыпова Г.М., Романова З.Р., Бубенчикова В.Н., Катаев В.А., Гильмутдинова Л.Т., Соколов Г.В. Исследование состава фенольных соединений первоцвета весеннего, произрастающего во флоре Башкортостана // Башкирский химический журнал. 2007. Т. 14. № 5. С. 34-36.

5. Пат. 2342942 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup> А61К 36/185, А61Р 39/06. Средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантной активностью / Латыпова Г.М., Романова З.Р., Соколов Г.В. и др.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава. № 2007144096/15; заявл. 16.11.07; опубл. 10.01.09. Бюл. № 1. 8 с.
6. Романова З.Р. Фармакогностическое исследование первоцвета весеннего и первоцвета крупночашечного: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Курск, 2011. 22 с.

**OPTIMAL CONDITIONS FOR OBTAINING MODERN MEDICINAL FORM  
OF PRIMULA OFFICINALIS ON THE BASIC  
OF PHYTOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL STUDIES**

**©2013 G.M. Latypova, R.Ya. Davletshina, D.F. Ivanova**

Bashkir State Medical University, Ufa

Phytochemical and technological study of raw material of *Primula officinalis* L. has been performed. Optimal conditions and the method for its extraction have been determined. Modern medicinal form of *Primula officinalis* L. has been proposed.

**Key words:** *Primula officinalis* L. herb, chemical composition, technological characteristics of raw material, extraction method.