

## 液体提取物的开发和标准化 保肝作

*SHARIPOVA S.T.*

塔什干制药研究所

*RAHIMOV O.R.*

塔什干制药研究所

*LATIPOVA SH.A.*

塔什干医学院

*TADJIEVA A. D.*

塔什干制药研究所

DOI: 10.5281/zenodo.5189284

肝脏是一个复杂的多功能器官，由 3000 亿个细胞组成。在乌兹别克斯坦和国外，肝病仍然是一个严重的公共卫生问题。目前，肝脏疾病在人群致残原因中占据主要位置之一。全球约有 2 亿人患有慢性肝病，其中约 1400 万人患有肝硬化 (LC)。肝脏疾病是十大最常见的死亡原因之一。尽管目前重症监护取得了进展，但肝功能衰竭的死亡率仍然很高。世卫组织预测，在未来 10 至 20 年内，肝病死亡率将翻一番。因此，开发用于预防和综合治疗肝病的高效、无害、经济实惠且易于使用的草药制剂迫在眉睫。

天然来源的制剂使肝脏的蛋白质合成功能正常化，刺激肝细胞的恢复，具有利胆作用，保护肝脏免受有毒物质（酒精、药物等）的影响，并改善消化过程。

这项研究的目的是开发一种获得具有保肝作用的液体提取物的方法，通过选择简化技术、减少过程持续时间、增加提取物产量和扩大范围的技术操作，确保生物活性化合物的最佳产量目标产品的比活度。

**研究方法。**牛奶成熟燕麦、姜黄和利胆药草是创造新的有效药物的一个有希望的来源。药用植物的保肝作用是在黄酮类化合物的抗氧化、抗炎、膜稳定作用的基础上发展起来的。用于液体提取物的精选药用植物的组成：

播种燕麦草 - 10 小时

桑迪蜡菊花 - 10 小时

姜黄根 - 10 小时

薄荷叶 - 10 小时

玉米丝 - 10 小时

蓍草 - 10 小时

玫瑰果 - 10 小时

播种燕麦（乳熟的草）可促进体内有毒物质的排出，改善消化，并使肝功能正常化。它用于破坏胆囊、胆汁形成和胆汁分泌过程。治疗肝炎、肝硬化等肝病。

玉米须具有抗炎、免疫调节、抗氧化、利胆作用，对肝脏和胆囊有有益作用。使新陈代谢正常化，影响食欲。适用于肝脏和胆囊疾病（胰腺炎、肝硬化、胆石症、肝炎、胆道运动障碍）。

#### 用于破坏胃肠道

(GIT)、胆囊和作为肝脏药物。它对消化系统的平滑肌有解痉作用，同时改善它们的状况。改变胆汁的质量组成，导致胆汁液化，有助于改善胆汁通过导管的通道。用于调节胆汁的合成，对胆石症有效。

玫瑰果恢复和维持肝细胞的正常功能，恢复胆汁的流出，具有抗炎作用，改善免疫系统状态。

薄荷具有解痉、抗炎和利胆作用，改善消化。它具有解痉作用，降低肠道和胆道平滑肌的张力，这在清洁肝脏的过程中尤为重要。它是一种防腐剂和镇痛剂，可消除肝脏和胆囊疾病的不舒服表现。

蓍草具有抗炎和伤口愈合特性，可促进胆汁分泌。其制剂还用于胃肠道的各种疾病，特别是消化性溃疡病、胃炎和结肠炎。在民间医学中，以蓍草为基础的汤剂、酊剂用于治疗肝脏和胆道疾病。

为了解决这个问题，选择了一种提取剂，它可以最佳地提取整个生物活性化合物的复合物，包括具有抗炎作用的黄酮类化合物的总和。为研究，取20%、40%、70%和90%浓度的醇水混合物，在实验室条件下通过渗滤、再渗滤、浸渍、分级浸渍的方法以1:1的比例制备提取物。所有使用的方法在工业上都广泛用于从植物原料中获得酒精提取物。在每个阶段或整体提取完成后，通过重力合并所获得的提取物。榨出提取后剩余的粗粉，将得到的李子与相应的提取物混合。合并的提取物在不高于  $+ 10^{\circ}\text{C}$  的温度下沉降 2 天，然后过滤。

该表显示了用不同浓度的醇-

水混合物获得的提取物中总类黄酮含量的数据。结果表明，70%

的乙醇对黄酮类化合物的提取能力最好。液体提取物质量的主要指标之一是干渣，它表示从植物材料中分离出的提取物的数量。使用不同浓度的乙醇作为萃取剂估计液体萃取物中干残留物的含量。

当使用具有完整循环的再渗透方法，在 3 个萃取器的电池组中，进料与萃取剂的比例为 1:1 时，观察到干燥残留物和类黄酮的最大回收率。黄酮类化合物的提取效率为 1.98%，干残渣为 9.31%。

原料研磨程度对黄酮收率的影响。目标物质提取的完整性很大程度上取决于植物原料的研磨程度。在寻找原料粉碎度的最佳值时，我们使用了粉碎到不同程度的原料：大于2厘米、1.5-2厘米、1-

1.5厘米、小于1厘米。正如预期的那样，随着原材料的精细研磨，生物活性物质的产量增加。因此，当使用大于 2 cm 的原料时，黄酮的产量为 1.2%，研磨 1.5-2 cm - 1.9%，1-1.5 cm - 2.1% 和小于 1 cm - 2.2%。然而，考虑到原料的过细研磨使所得提取剂的过滤显着复杂化，而且研磨小于 1 cm 的药用植物材料中黄酮类化合物的产量没有显着变化，我们选择了 1-1.5 cm。

选择最佳温度。温度升高显著影响植物物质的提取，因为随着温度升高，扩散过程加速。对此，我们研究了温度因素对提取过程的影响。在相同条件下用原材料进行实验。在室温（18-200°C）、30-400°C和40-

500°C下进行温度对黄酮类提取过程影响的研究。获得的数据表明，温度对生物活性物质（BAS）产量的影响具有特殊的影响。温度越高，生物活性物质的产量就越大。

我们研究的下一阶段是通过文献中给出的方法研究具有保肝作用的液体提取物的定性参数。

**描述。**从黄绿色到黄褐色的透明液体，具有微弱的特征气味。

**真实性。**溶液的制备。木犀草素标准样品溶液 (CO)。0.01 g 木犀草素 CO 溶解在 10 ml 95% 乙醇中。该溶液在暗处储存时的保质期为 30 天。

将30ml制剂蒸发至1ml，加入1ml 95%乙醇，在水浴中加热充分混合1-2分钟，将所得溶液分成两份（溶液A）。

向 1 ml 溶液 A 中加入 0.1 g 镁或锌粉和 1 ml 浓盐酸，应逐渐观察到粉红色（黄酮类化合物）。

在10×15 cm铝基板上带有硅胶层的色谱板的起始线上，将0.01 ml (10 μl) 溶液A以10 mm长、2 mm宽的条带形式施加，并将 0.005 毫升 (5 微升) 木犀草素 CO 溶液涂在它旁边。将装有样品的板在空气中干燥，放入用氯仿-甲醇-水 (52:28:7) 的混合物预饱和至少1小时的室中，并通过升序法进行色谱分离。当溶剂的前端从起始线经过板长的 80-90% 时，将板从腔室中取出，干燥直至除去微量溶剂，用含 5% 酒精溶液的氯化铝喷洒，在 (100 -105) °C 的温度下保持 2 - 3 分钟，然后在 365 nm 的紫外光下观察。

在叶黄素-一氧化碳溶液的色谱图上，应发现有黄绿色荧光的吸附带。

溶液A的色谱图应显示至少有两个吸附区，其中一个位于黄绿色荧光的叶黄素CO吸附区下方，另一个位于或略高于叶黄素CO吸附区，呈黄绿色荧光，允许检测其他吸附区...

乙醇。将精确称量的制剂加入容量为 200-250 毫升的圆底烧瓶中。若制剂中酒精含量达20%，则取制剂75ml进行测定，含量为20~50% -50ml，含量50%及以上-25ml；蒸馏前，用水将制剂稀释至 75 毫升。

烧瓶通过液滴分离器连接到垂直定位的球形冷凝器，带有分支管，将馏出物引导至接收器 容量为 50 毫升的容量瓶，置于一杯水中。使用带网格的热板加热蒸馏烧瓶。为了均匀沸腾，将毛细管、浮石或煅烧瓷片放入装有药物溶液的烧瓶中。如果药物溶液在蒸馏过程中剧烈起泡，则加入 2-3 毫升浓磷酸或浓硫酸、氯化钙、石蜡、蜡（2-3 克）。

收集约 48 ml 馏出液，冷却至 20 度。  
C、加水定容溶液至刻度，混匀。馏出物可以是清澈的或略微浑浊的。

用比重瓶确定馏出物的密度，并根据酒精度数表，以体积百分比计算酒精含量。

制剂中的酒精含量以体积百分比 (X) 计算，公式如下：

其中：50 - 馏出物体积，毫升；

a - 馏出液中的酒精含量，以体积百分比表示；

b 为用于蒸馏的试验产品的体积，单位为毫升。

乙醇含量必须至少为 66%。

干残渣。将5ml提取液放入称重的称量瓶中，水浴蒸发，在  $(102.5 \pm 2.5)$  °C下干燥3小时，然后在干燥器中冷却30分钟称重。固体含量必须至少为 0.8%。

甲醇和2-丙醇。根据通用药典专论“残留有机溶剂”通过气相色谱法进行测定。

### 1. 内标溶液

将 1.0 ml CO 2-丙醇放入容量为 100 ml 的容量瓶中，用水定容溶液的体积并搅拌。

### 2. 测试解决方案

在容量为 20 ml 的容量瓶中，加入 4.0 ml 分析药物，1.0 ml 内标溶液，加水定容至刻度，混匀。

### 3、参考方案A

将1.0ml甲醇和1.0ml 2-丙醇放入容量为100ml的容量瓶中，用水定容至溶液体积并搅拌。取所得溶液1.0ml，置于20ml容量瓶中，加水定容至刻度，混匀。

### 4. 参考溶液B

将 1.0 ml 无水乙醇放入 50 ml 容量瓶中，加水定容至刻度，混匀。

### 5. 参考溶液B

在容量为 20 ml 的容量瓶中，加入 1.0 ml 内标溶液、2.0 ml 参比溶液 (A) 和 1.0 ml 比较溶液 (B)，用水和混合。

如果专论中没有其他说明，则采用气相色谱法进行测定。

对供试品溶液和参比溶液进行色谱分析 B。

组分的相对保留时间：乙醇-1 (约5.3分钟)；甲醇-约0.8，2-丙醇-1.2；1-丙醇约1.6。

使用参考溶液 B 的色谱系统的适用性是根据通用药典专论“色谱法”确定的，其规格如下：

- 峰之间的分辨率 (R) 必须至少为 5；

- 各组分峰 (AS) 的不对称系数应为0.8至1.5

被测药物中甲醇的体积百分比 (X, %) 含量按下式计算：

其中S1为供试品溶液色谱图上甲醇峰的面积；

S2为参比溶液B色谱图上甲醇峰的面积；

S1'——供试品溶液色谱图上内标峰的面积；

S2'为参考溶液B色谱图中内标的峰面积。



受试药品中2-丙醇的体积百分比(X,%)含量按下式计算:

**重金属。**取10ml提取液在瓷盘中水浴蒸干,加入1ml浓硫酸,小心燃烧,600°C引燃。在加热下向所得残余物中加入5ml饱和乙酸铵溶液,通过无灰过滤器过滤,用5ml水洗涤并用水将滤液定容至100ml;

所得溶液必须经得起重金属测试(一般药典专论“**重金属**”,方法1)。重金属的允许含量不应超过0.001%。

微生物纯度。符合通用药典专著《微生物纯度》的要求。

定量。将 2.0 ml 液体提取物放入 25 ml 容量瓶中,用 70% 酒精将溶液的体积调至刻度并混合(测试溶液)。在分光光度计上以 338 nm 的波长在层厚为 10 mm 的比色皿中测量测试溶液的光密度,相对于参考溶液。70% 酒精用作参考溶液。

结论:已开发出一种获得具有保肝作用的液体提取物的方法,可确保生物活性化合物的最佳产量。根据干渣的含量,选择最优提取方法——再渗,最优提取剂——70%乙醇。在寻找研磨度的最佳值时,使用原料,经过不同程度的研磨,最佳尺寸为1-1.5厘米,并根据国家药典标准提出了具有保肝作用的提取液XI版。

文学:

1. 苏联国家药典。第十一版/苏联卫生部。-问题2。-M.: 医学, 1990年。C-400。
2. 在药物生产中使用辅助物质的技术方面 / ZD Khadzhiyeva、AV Kuznetsov、DV Biryukova // 基础研究。-2012。-第5号。-P.436-440。
3. Olson J. C. 急性慢性和失代偿性慢性肝功能衰竭:定义、流行病学和预后// Crit Care Clin. 2016. 卷. 32, 第3期。第301-309页。
4. Sayiner M.、Koenig A.、Henry L.、Younossi Z. M. 美国和其他地区非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎的流行病学 // Clin Liver Dis. 2016. 卷. 20, 第2期。第205-214页。
5. Okovityy SV、Sukhanov DS、Romantsov MG 肝病药物:问题的现状//治疗档案。2012. T. 84, No. 2. P. 62-68。
6. Yang Z., Zhuang L., Lu Y. et al. 水飞蓟素(水飞蓟)对慢性丙型肝炎病毒感染患者的影响和耐受性:随机对照试验的荟萃分析//Biomed Res Int. 2014年。
7. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Kozhevnikova GM, et al. 成人丙型肝炎患者诊断和治疗的建议//俄罗斯胃肠病学、肝病、结肠直肠病学杂志。2013. Vol. 23, No. 2. P. 41-70。

8. Nedogoda S. V.、Chumachek E. V.、Sanina M. S.、Pocheptsov D. A. 治疗非酒精性脂肪性肝病的药物“Phosphogliv”：多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究“G EPAD”（PHG）的初步结果-M2 / P02-12) // 胃肠病学、肝病学的临床观点。 2015. 第 5 期。第 16-22 页。
9. Vinnikova MA、Usmanova NN、Nenastieva A. Yu.、Pinskaya NV 药物“Phosphogliv”在酒精性肝病中的疗效和安全性：多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究“JAGUAR”的初步结果（ PHG-M2 / P03-12) // 胃肠病学、肝病学的临床观点。 2015 年。第 4 期。第 23-28 页。
10. Gromova OA Complex hepatoprotektor prohepar : 临床使用经验//预防医学。 2012. T. 15, No. 6. P. 61-63。

