



*FARMATSEVTIKA JURNALI*  
*ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ*  
*ЖУРНАЛ*

*Фармацевтика журналы – 25 ёида*



*2*  
*2017*



УДК 615.322:615.074

Х.Р. Тухтаев, Р.Ш. Зарипова, М.Ф. Ёдгоров

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА ШАЛФЕЯ, ПОЛУЧЕННОГО В ПРИСУТСТВИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Установлено, что введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) при получении сухого экстракта (СЭ) шалфея увеличивает выход экстрактивных веществ (суммы флавоноидов и дубильных веществ). Кроме того, ПАВ уменьшают гигроскопичность полученного СЭ шалфея.

**Ключевые слова:** шалфей, поверхностно-активные вещества, сухой экстракт, стандартизация, подлинность, числовые показатели, микробиологическая чистота, стабильность.

Основными биологически активными компонентами лекарственного шалфея (*Salvia officinalis*) являются эфирные масла (преимущественно цинеол), дубильные вещества, три-терпеновые кислоты (урсоловая и олеановая) и флавоноиды [1,2]. Препараты шалфея лекарственного (настой, препарат Сальвин) используют при воспалительных заболеваниях полости рта (стоматитах, гангвитах, пародонтозе, катарактах верхних дыхательных путей, ангине), гастритах, язвенной болезни желудка, спазматических колитах и цистите [3]. Влияние ПАВ на процессы экстракции растительного сырья приводится в работах [4,5].

Нами изучено влияние природы ПАВ на количество выделения сухого экстракта (СЭ), химический состав экстракта и другие количественные характеристики. Полученный экстракт представляет практический интерес для получения лекарственных дисперсных систем (мази, гели и суспензии) с бактерицидными и противовоспалительными свойствами. Шалфей широко распространен на территории нашей республики указывает, что указывает на целесообразность получения его сухого экстракта с заданными свойствами.

В настоящей работе приводятся результаты по выбору оптимальных условий получения СЭ шалфея в присутствии различных ПАВ.

**Экспериментальная часть.** Объектом исследования явилась собранная в Ташкентской области (2016 г.) высушенная, измельченная и просеянная надземная часть шалфея. Листья, стебли, цветки растения были измельчены и проведены через сито размером 1 мм. Образцы по цвету зеленые или серовато-зеленые и коричневым оттенками, запах слабый и ароматный, вкус извлечения пряный, горьковатый, мало вязущий.

Для получения СЭ в качестве экстрагента использовали спирт этиловый с концентрацией 30,

40, 50 и 70 %. Соотношение экстрагент : лекарственное сырье составляет 10:1. Измельченное сырье загружали в эксикаторы и заливали поочередно 30-70% -ным этанолом до образования «зеркальной» поверхности. Во всех случаях экстракция проводилась пятикратно, настаивая до 10 часов. Полученные экстракты объединяли, процеживали через капроновый фильтр по отдельности сгущали в вакуум-циркуляционном аппарате. Концентрированный раствор выдерживали в холодильнике 4 суток, затем остаток упаривали на водяной бане до образования сухого порошка. При использовании неионогенных и катионных ПАВ опыты повторяли с добавлением различных количеств ПАВ.

**Определение флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот.** Около 1 г (т.н.) измельченного сырья помещали в колбу, добавляют 200 мл 96% -го этанола и кипятят в течение 3,5 ч с обратным холодильником. Затем содержимое колбы охлаждали, фильтровали удаляя первую порцию в количестве 20 мл, 50 мл фильтрата помещали в коническую колбу, вместимостью 250 мл для удаления спирта и сушки. Сухой остаток трижды промывали хлороформом и помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, с помощью буферного раствора доводили pH до 9. Четыре раза промывали с 20 мл дихлорэтаном. Из раствора колбы брали 1 мл пробы, переводили в колбу емкостью 100 мл и буфером доводили объем до метки. Определяли оптическую плотность при 310 нм с высотой раствора 10 мм. Для сравнения брали буферный раствор с pH=9. Параллельно определяли оптическую плотность лютеолина (ГСО стандарт).

Количество флавоноидов и сумм фенолкарбоновых кислот в составе абсолютной сухой массы ( в %) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_o \cdot 200 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{D_o \cdot m \cdot 50 \cdot 100 \cdot 50 \cdot (100 - W)}$$



где:  $D$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $D_0$  – плотность ГСО лютеолина;  $m$  – навеска исходного сырья, г;  $m_0$  – навеска лютеолина, г;  $W$  – потеря масса при высушивании образца. Из пяти определений брали средние значения.

Количественное определение содержания дубильных веществ в СЭ шалфея, полученных в различных условиях, определяли методом перманганометрии [5]. Гигроскопичность СЭ изучали при относительной влажности 100 % в эксикаторе.

Данные по содержанию экстрактивных веществ в листьях шалфея при использовании различных концентраций экстрагента приводятся в таблице 1. Внешние признаки СЭ шалфея определяли визуально. Определение других показателей проводили по методикам, приведенным в ГФ XI. На основе экспериментальных данных был подобран оптимальный экстрагент, равный 50-70% концентрации этилового спирта. С целью экономии растворителя в дальнейшем использовали 50%-ный этанол. Полученный СЭ шалфея – порошок темно-коричневого цвета со слегка пряным, горьковато-вяжущим вкусом и специфическим запахом. Порошок хорошо растворим в воде, водно-спиртовых смесях (20,40, 50, 60, 70%). СЭ шалфея, полученные при добавлении 1% раствора твина-80 и 1% раствора цетилпиридиния хлорида по внешнему виду и вкусовым показателям не отличается от СЭ, полученного без добавления ПАВ. СЭ шалфея оценивали по содержанию остаточной влаги, потери массы при высушивании, по количественному определению содержания флавоноидов и дубильных веществ. Количественные характеристики сухого экстракта шалфея практически совпадают литературными данными [3]. Выход экстрактивных веществ из листа шалфея с увеличением концентрации этанола от 30 до 70% плавно возрастает от 28,5 до 31,5. Добавление

неионогенного ПАВ-твина-80 во всех концентрациях этанола приводит к выходу экстрактивных веществ от 28,7 % до 33,2 %. Введение 1% раствора катионактивного ПАВ цетил пиридиния хлорида приводит к незначительному росту экстрактивных веществ в составе экстракта от 25,7 % до 31,8 %. В процессе получения СЭ ПАВ вводили при концентрации выше критической концентрации мицеллообразования (ККМ).

Влажность СЭ составляла 4,23-4,5 %. Потери в массе при высушивании определяли изотермическим методом. Она составила  $4,12 \pm 0,5\%$  для СЭ без ПАВ, что не превышает регламентируемой нормативной документации.

По сравнению СЭ самого шалфея СЭ, полученный в присутствии неионогенного ПАВ, отличается повышенным содержанием флавоноидов 3,51 % (возрастание 23,1%) и дубильных веществ 8,15 % (возрастание 10,7%). Использование катионактивного ПАВ цетилпиридиния хлорида выше концентрации ККМ приводит к незначительному увеличению флавоноидов до 3,02 % (увеличение 5,96 %) и дубильных веществ до 7,55 % (увеличение 2,5 %). Увеличение выхода химических компонентов в присутствии ПАВ, по-видимому, связано тем, что в растворе молекулы ПАВ соединяются друг с другом – ассоциируют. Первичная ассоциация сводится к образованию ди-, три- и тетрамеров. С увеличением концентрации раствора ПАВ размер ассоциатов возрастает и образуются мицеллярные ассоциаты, содержащие 20 и более молекул [6]. Переход от первичных ассоциатов к мицеллам происходит скачкообразно при ККМ. В водно-спиртовых растворах молекулы в мицелле ассоциированы так, что полярные группы расположены наружу, а неполярные внутри (рис.1).

С понижением свободной энергии раствора при этом создается поверхность, разделяющая водную фазу с гидрофобной частью ПАВ. Такие

таблица 1.

Выход экстрактивных веществ из листа шалфея лекарственного при различных концентрациях экстрагента

Экстрагенты	Концентрация этанола, %				
	30	40	50	60	70
А	$28,5 \pm 0,4$	$29,3 \pm 0,4$	$30,2 \pm 0,2$	$30,7 \pm 0,4$	$31,5 \pm 0,4$
Б	$30,1 \pm 0,4$	$31,7 \pm 0,4$	$32,8 \pm 0,3$	$32,9 \pm 0,3$	$33,2 \pm 0,4$
С	$28,7 \pm 0,2$	$29,4 \pm 0,3$	$30,5 \pm 0,4$	$30,9 \pm 0,4$	$31,8 \pm 0,2$

А – СЭ, полученный без добавления ПАВ; Б – СЭ, полученный добавлением 1% твина-80;  
С – СЭ, полученный путем добавления 1% цетилпиридиния хлорида.

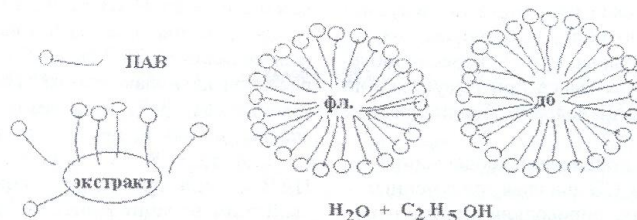


Рис.1. Схематические структуры номинально сферических мицелл: фл. - флавоноиды, и дб. - дубильные вещества.

мицеллы являются соллобилизаторами экстрагируемых компонентов сырья (шалфея). Таким образом, растворимость плохо растворяющихся соединений может быть в значительной степени улучшена использованием растворов мицелл, т.е. мицеллы ПАВ являются превосходными гидротропами. Вероятно, что в присутствии ПАВ растворимость низко растворимых флавоноидов, дубильных веществ возрастает. Полученные данные показывают о том, что разные по природе ПАВ существенно оказывают влияние на химический состав СЭ шалфея.

Для оценки гигроскопичности СЭ, полученных в различных условиях, показали, что порошок шалфея гигроскопичен и в течение 2-х суток набирает массу до 89,8% превращается в жидкую массу. Наблюдения за влагопоглощением показали, что СЭ, полученные в присутствии

твина-80 и цетилпиридиния хлорида в первые сутки сохраняют свой первоначальный вид и содержание влаги уменьшается на 13,5 % и 15,9 %, соответственно, при отсутствии ПАВ. Данные показывают, что СЭ, полученные в присутствии твина-80 и цетилпиридиния хлорида более устойчивы к воздействию влаги (таблица 3). При относительной влажности 100% (время выдерживания образцов 48 ч) уменьшение влагопоглощения СЭ, полученных в присутствии ПАВ составляет 7,6% и 13,3 %. Как показывают данные таблицы 3, по сравнению СЭ шалфея без ПАВ и СЭ, полученного в присутствии цетилпиридиния хлорида и СЭ с твином -80 отличаются малой гигроскопичностью.

Учитывая выход флавоноидов и дубильных веществ, а также уменьшение гигроскопичности

Таблица 2

Основные количественные параметры СЭ, шалфея и СЭ полученных в присутствии ПАВ (экстрагент - 50 % этанол)

№	Основные параметры, %	Количественные показатели		
		СЭ без ПАВ	СЭ с твином-80 1%	СЭ с цетил пиридиний хлоридом 1%
1.	Влажность	4,5	4,43	4,23
2.	Потеря массы при высушивании	4,12	4,22	5,16
3.	Сумма флавоноидов	2,85	3,51	3,02
4.	Дубильные вещества	7,36	8,15	7,55

Таблица 3

Результаты изучения влагопоглощения СЭ шалфея, полученных различными ПАВ

Сухие экстракты	Время водопоглощения, ч				
	6	12	24	36	48
	Изменение массы СЭ, %				
без ПАВ	20,0	36,5	60,1	75,5	89,8
с твином-80	15,1	26,5	46,6	68,3	82,2
с цетилпиридиний хлоридом	14,5	24,2	44,2	64,4	76,5



в случае СЭ, полученного в присутствии твина-80 в дальнейшем исследовали стабильность этого СЭ. Экстракт в течение 2-х лет в условиях естественного хранения по внешним признакам, а также по количеству основных действующих веществ, отвечает требованиям НД.

СЭ шалфея, полученный в присутствии твина-80, может быть загрязнен микроорганизмами. Проведено также испытание этого образца на микробиологическую чистоту согласно указаниям статьи ГФ XI (методы микробиологического контроля лекарственных средств» и Изменения № 2 от 12.10.2005, категория 4Б).

Испытание на микробиологическую чистоту проводили официальным двухслойным агаровым методом в чашках Петри диаметром 90-100 мм. Образец экстракта в количестве 10 г суспендировали в фосфатном буферном растворе (рН 7.0) так, чтобы конечный объем суспензии был 100 мл. Приготовленную суспензию образца вносили в каждую из двух пробирок с 4 мл расплавленной и охлажденной до температуры от 45 до 50°C среды №1. Затем быстро перемешивали содержимое 15-20 мл соответствующей питательной среды. Быстрым покачиванием чашек Петри равномерно распределяли верхний слой агара. После застывания среды чашки перево-

рачивали и инкубировали в течение 5 суток при температуре 35°C. Посевы просматривали ежедневно. Через 48 ч и окончательно через 5 суток подсчитывали число бактериальных колоний на двух чашках, находили среднее значение и умножая на показатель разведения, вычисляли число микроорганизмов в 1 г образца. Результаты испытания приведены в таблице 4.

Определение общего числа грибов проводили описанным выше агаровым методом, используя среду Сабуро. Выявление и идентификацию бактерий семейства Enterobacteriaceae, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* проводили в соответствии с требованиями ГФ XI. Результаты в полной мере отвечают требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам в отношении микробиологической чистоты.

При определении качества экстракта установлено также и содержание токсичных тяжелых металлов – свинца и кадмия. Определение указанных элементов проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Минерализацию образцов СЭ шалфея, полученных в присутствии твина-80 осуществляли смесью серной и азотной кислот (1:1). Условия определения

Таблица 4

Показатели микробиологической чистоты СЭ шалфея, полученного в присутствии твина-80

Показатели	Требования нормативных документов (ГФ XI, вып 2 с.193)	Результаты анализа	Соответствие требованиям НД
Общее число аэробных бактерий (в 1 г образца препарата)	Не более $10^5$ (суммарно)	1200 КОЕ	Соответствует
Общее число дрожжевых и плесневых грибов (в 1 г образца препарата)	Не более $10^4$ (суммарно)	1000 КОЕ	Соответствует
Энтеробактерий и некоторых грам-отрицательных бактерий (в 1 г образца препарата)	Не более $10^3$	Отсутствуют	Соответствует
<i>Escherichia coli</i> , <i>pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (в 1 г образца препарата)	Не более $10^2$	Отсутствуют	Соответствует
<i>Salmonella</i> (в 10 г образца препарата)	Не допускается наличия	Отсутствуют	Соответствует

Таблица 5

Аналитические параметры атомно-абсорбционного определения элементов

Определяемый элемент	Длина волны, нм	Ширина щели, нм	Условия атомизации	Прибор
Pb	405,8	0,5	Пламя: Ацетилен-воздух (1:1)	Unicam 929 Sistem "Solar"
Cd	405,8	0,5		

приведены в табл. 5. Содержание тяжелых металлов в составе СЭ шалфея полученного в присутствии твина-80 не превышало предельно допустимой границы. Так, содержание кадмия не превышало 0,01 мг/100 мг, а содержание свинца менее 0,015 мг/100 мг.

Таким образом, изучено влияние природы ПАВ на выход экстрагируемых веществ, количество флавоноидов и дубильных веществ, а также на гигроскопичность полученных образцов.

**Выводы:**

1. Введение ПАВ при получении СЭ шалфея

приводит к возрастанию количества экстрактивных веществ. Неионогенное ПАВ твин-80 более эффективно влияет на процесс экстракции, чем катионные ПАВ.

2. По сравнению с катионоактивным ПАВ, неионогенное ПАВ-твин-80 приводит к заметному возрастанию суммы флавоноидов и дубильных веществ в процессе получения СЭ шалфея.

3. Природа ПАВ оказывает влияние на гигроскопичность полученных СЭ шалфея. Менее гигроскопичными оказались порошки СЭ, полученные в присутствии цетилпиридиния хлорида.

**Литература:**

1. Ходжиматов Н.Х., Априасиди Г.С., Ходжиматов А.Н. «Дикорастущие целебные растения Средней Азии», изд. Ибн Сино, Ташкент, 1995.-110 с.
2. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения / Москва, Изд.Эжмо.-2013.-С.594.
3. Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г., Изучение состава биологически активных веществ сухих экстрактов эхинацеи узколистной и шалфея лекарственного, Химия растительного сырья. 2012, №1. С.153-160.
4. Махкамов Р.Р., Сиражиддинова Д.С., Аминов С.Н., Евдокимов П.К. Экстракция лекарственных веществ с использованием растворов поверхностно-активных производных алкиленилтарных кислот // Кимё ва фармация. – Ташкент, 1993. –№4. –С. 35-39.
5. Вайнштейн В.А., Хаззаа, И.Х., Чибилев Т.Х., Каухова И.Е. Экстрагирование полярных БАВ из травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов в присутствии ПАВ // Химико- фармацевтический журнал. – Москва, 2004. – №7. –С. 25-27.
6. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение/ К.Р.Ланге: под науч. Ред. Л.П.Зайченко.-СПб.: 2007.-242 с.

Ҳ.Р. Тўхтаев, Р.Ш. Зарипова, М.Ф. Ёдгоров

**СИРТ-ФАОЛ МОДДАЛАР ИШТИРОКИДА ОЛИНГАН МАРМАРАК ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ МИҚДОРИЙ ТАВСИФИ**

Мармарак қуруқ экстрактини (ҚЭ) олишида сирт-фаол моддалар (СФМ) қўйилиши экстракция қилинувчи моддалар (флавоноидлар ва ошловчи моддалар) унумини оширади. Ундан ташқари СФМ мармарак ҚЭнинг нам тортиши хоссасини камайтириши аниқланди.

**Таянч иборалар:** мармарак, қуруқ экстракт, сирт-фаол моддалар, сон кўрсаткичлари, микробиологик тозалиги.

H. R. Tukhtaev, R. Sh. Zaripov, M. F. Yodgorov

**QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF DRY SAGE EXTRACT, OBTAINED IN THE PRESENCE OF SURFACTANTS**

It is established that the introduction of surface-active substances (surfactants) in the preparation of a dry extract (SE) sage increases the yield of extractive substances (amount of flavonoids and tannins). In addition, surfactants reduce the hygroscopicity of the obtained SE of sage.

**Key words:** sage, surfactants, dry extract, standardization, authenticity, values, microbiological purity, stability.

Тошкент фармацевтика  
институту

25.04.2017 й.  
қабул қилинди