



FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



4

2016

ДОРИВОР ЎСИМЛИКЛАР

УДК 615.014

Г.К. Умарова, Б.Т. Салимов, Х.М. Комилов

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ

Приведены результаты изучения аскорбиновой кислоты, дубильных веществ и алкалоидов надземной части якорцев стелющихся. Показано, что содержание аскорбиновой кислоты в сырье составляет 0,1%, дубильных веществ-4,97%, алкалоидов 0,06-0,09%. Из суммы алкалоидов выделены два индивидуальных вещества, одно из которых на основании спектральных данных (УФ-, ИК-, ЯМР) идентифицировано с феруламидом, второе с трибулустерином.

Ключевые слова: якорцы стелющиеся, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, алкалоиды, трибулустерин, феруламид.

Якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris* L.) - однолетнее травянистое растение, из семейства *Zygophyllaceae*, широко распространенное на территории Узбекистана [1].

В трудах Ибн Сино якорцы описываются как мочегонное, противоопухолевое, противовоспалительное, удаляющее из почек и мочевого пузыря камни растение [2].

Ранее нами сообщалось об изучении фураностаноловых сапонинов сухого экстракта из надземной части этого растения [3,4].

Настоящее исследование посвящено изучению дубильных веществ, аскорбиновой кислоты и алкалоидов Якорцев стелющихся.

Экспериментальная часть. Объектом исследования служила надземная часть якорцев стелющихся, заготовленная в период цветения в Ташкентской области.

УФ-спектры снимали в 95% этиловом спирте на спектрофотометре Lambda-16 (Перкин-Эльмер), ИК-спектры - на спектрометре UR-20 (ZeissJena) в пластинках, прессованных с KBr, масс-спектры - на спектрометре MX 1310, снабженном системой прямого ввода пробы в ионный источник, 1H ЯМР - на приборе TeslaR3-567A с рабочей частотой 100 мГц в CDCl₃, внутренний эталон-ГМДС. Для ТСХ применяли силикагель марки КСК, а также пластинки Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки КСК. Для хроматографии использовали системы растворителей: 1. Хлороформ-этанол (4:1); 2. Хлороформ-метанол (4:1); 3. Хлороформ-метанол (9:1). Проявитель- реактив Драгендорфа и пары йода.

Изучение дубильных веществ. 1,0 г (т.п.) сырья нагревали со 100 мл воды на водяной бане с обратным холодильником в течение 20 мин. Жидкость отстаивали, охлаждали, и осторожно

процеживали через вату в мерную колбу вместимостью 250 мл так, чтобы частицы сырья не попали вату. Сырье в колбе 2 раза повторно извлекали кипящей водой, как указано выше. Объем извлечений в мерной колбе доводили водой до метки.

На присутствие отдельных групп дубильных веществ проведены реакция с 1% раствором железно-аммиачных квасцов (ЖАК) и реакция Стиасни. При этом образовывалось черно-синее окрашивание, свидетельствующее о наличии гидролизуемых танинов. Для обнаружения конденсированных дубильных веществ, свободные гидролизуемые дубильные вещества осаждали 10% раствором ацетата свинца в среде 10% раствора уксусной кислоты. К фильтрату добавили 1% раствор ЖАК и несколько кристаллов ацетата свинца. Вокруг кристаллов появлялось черно-зеленое окрашивание (конденсированные дубильные вещества).

Наличие гидролизуемых и конденсированных дубильных веществ подтверждено также реакцией Стиасни. При добавлении смеси хлористоводородной кислоты и 40% раствора формальдегида, при кипячении образовался осадок кирпично-красного цвета.

Фильтрат даёт качественную реакцию на гидролизуемые танины (ЖАК+ (Cl₂COO)₂Pb).

Для обнаружения флавоноидов использовали пробу Синода: с цинком в присутствии концентрированной хлористоводородной кислотой появлялось красное окрашивание.

Количественное содержание свободных фенолов и фенолокислот, входящих в состав дубильных веществ, определяли после извлечения их диэтиловым эфиром. Для этого 25,0 мл водного извлечения помещали в делительную воронку вместимостью на 100 мл, прибавляли

Таблица 1

Результаты обнаружения фенольных соединений в наземной части якорцев стелющихся

Качественные реакции					
дубильные вещества					флавоноиды
1% р-р желатина	1% р-р ЖАК	10% CH ₃ COOH и (CH ₃ COO) ₂ Pb	NaNO ₂	Реакция Стиасни	проба Синода
белая муть	черно-синее окрашивание	осадок	бурое окрашивание	фиолетово-синее окрашивание	оранжевый

1 мл разбавленного раствора хлористоводородной кислоты и три раза экстрагировали по 25 мл эфиром диэтиловым.

Объединенные эфирные извлечения отгоняли остаток переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили водой очищенной до метки. 10 мл полученного раствора титровали 0,02 моль/л растворами калия перманганата (А мл), (индикатор-индигосульфокислота).

Для количественного определения конденсированных дубильных веществ 25 мл водного извлечения подкисляли 0,5 мл концентрированной хлористоводородной кислотой, оставляли на холоду 12 ч. Осадок отделяли, промывали очищенной водой. Промывные воды объединяли с фильтратом и титровали 0,02 моль/л раствора калия перманганата (В мл).

Разность между титрованием до и после удаления свободных полифенолов и фенолоксиелот соответствует содержанию конденсированных

дубильных веществ.

Процентное содержание дубильных веществ рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V_1 \cdot K \cdot D \cdot V \cdot 100 \cdot 100}{V_2 \cdot (100 - W) \cdot m}$$

где: V_1 - объем 0,02 моль/л КМnO₂, пошедшего на титрование, мл;

V_2 - объем экстракта, взятого для титрования, мл;

K - поправка на титр (по шавелевой кислоте);

D - коэффициент пересчета на танин (для гидролизующих дубильных веществ равен 0,004157, для конденсированных - 0,00582);

V - общий объем экстракта, мл;

m - масса навески сырья, г;

W - влажность, %.

Сумму танидов определяли по разности исходного водного и эфирного извлечения (табл.2).

Таблица 2

Результаты количественного определения дубильных веществ в наземной части якорцев стелющихся.

Наземная часть <i>Tribulus terrestris L.</i>	Содержание дубильных веществ, %		
	Сумма	конденсированные	гидролизующие
	6,6	1,63	4,97

Определение количественного содержания аскорбиновой кислоты

Извлечения аскорбиновой кислоты из растительного лекарственного сырья осуществлялось настаиванием взятой навески растения очищенной водой при встряхивании в течение 10 минут. Смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. 10 мл фильтрата помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 1 мл 2% раствора хлористоводородной кислоты и титровали из микробюретки 0,001 моль/л раствора 2,6-дихлориндофенолята натрия до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 10 минут.

Также использованы йодометрический и йодатометрический методы определения аскорбиновой кислоты. Полученные результаты воспроизводимые. Средняя относительная ошибка методов (\bar{E}) при титровании 2,6-дихлориндофенолята натрия -1,35%, йодатометрического метода - 4,3%, йодатометрическим методом - 2,14%. Содержание аскорбиновой кислоты в наземной части растения составляет 100-110 мг/г.

Для обнаружения алкалоидов 2,0 г измельченной наземной части растения нагревали на кипящей водяной бане с 10 мл подкисленной 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислотой до pH 3.4 очищенной водой в течение 30 мин.

После охлаждения водное извлечение процеживали, подщелачивали 25% раствором аммиака до pH 10,5 и экстрагировали хлороформом (3 раза по 2 мл). Хлороформное извлечение упаривали до сухого остатка, растворяли в 1 мл 0,1

моль/л раствора хлористоводородной кислоты и проводили общие осадочные качественные реакции. Аналогичные качественные реакции проведены на сумму оснований, полученную спиртовым извлечением сырья.

Таблица 4

Качественные реакции на алкалоиды

Реактивы Способ извлечения	Реактив Драгендорфа (KBiJ ₃ /CH ₃ COOH)	Реактив Вагнера (KJ ₃)	Кремний-вольфрамовая кислота (SiO ₂ ·12WO ₃ ·nH ₂ O)	Реактив Майера (K ₂ HgI ₄)	Пикриновая кислота C ₆ H ₂ (OH)(NO ₂) ₃
Вода подкисленная кислотой до pH = 3,4	+	+	+	+	+
Этиловый спирт	+	±	-	+	-

Выделение суммы алкалоидов

Метод 1. Выделение алкалоидов по силе основности.

120 г воздушно-сухой измельченной надземной части растения смачивали 50 мл 10% раствора аммиака, помещали в делительную воронку вместимостью 500 мл. Оставляли на 3 ч и заливали хлороформом до образования «зеркального слоя». Через 12 ч хлороформное извлечение сливали, сырье заливали новой порцией хлороформа. Эту операцию повторяли до полного истощения сырья (4 слива, реактив Драгендорфа).

Объединенные хлороформные извлечения сгущали на вакуум - выпарительной установке до 1/10 объема. Свободные основания из сгущенного хлороформного извлечения экстрагировали 10% раствором серной кислоты (3 раза по 10 мл). Сернокислый раствор промывали 10 мл хлороформом до получения бесцветного извлечения (для удаления веществ нейтрального и кислого характера), подщелачивали 25% раствором аммиака и экстрагировали хлороформом (3 раза по 10 мл). Хлороформные извлечения фильтровали через фильтровальную бумагу, содержащую 10 г безводного сульфата натрия, фильтр промывали 10 мл хлороформом, сгущали и высушивали сначала при комнатной температуре, затем в термостате при 60°C до постоянной массы. Выход суммы алкалоидов составил 0,06%.

Метод 2. Выделение суммы алкалоидов методом ионообменной хроматографии.

82 г измельченной надземной части якорцев стелющихся экстрагировали 95% этиловым спиртом до истощения алкалоидов в растительном сырье (3 слива, реактив Драгендорфа).

Спиртовые извлечения пропускали через колонку, содержащую 20 г катионита марки -КУ-1. Скорость потока-15-20 капель в минуту. После пропускания спиртового извлечения колонку промывали этиловым спиртом (до обесцвечивания элюата), затем для выделения веществ основного характера колонку элюировали этиловым спиртом, насыщенным газообразным аммиаком (скорость элюирования-10-15 капель в минуту). Спиртовой элюат сгущали, высушивали при комнатной температуре, затем при 60°C до постоянной массы. Выход суммы алкалоидов составил 0,09%.

Подготовка катионообменной смолы марки КУ-1. 20 г ионообменной смолы (с размером частиц 0,2-0,5 мм) помещали в колбу вместимостью 250 мл, 3 раза промывали очищенной водой, заливали разведенной хлористоводородной кислотой и оставляли набухать в течение 12 ч при периодическом перемешивании. Заряженную в кислотную форму катионит переносили в колонку длиной 25 см с внутренним диаметром 4 см.

Затем подготовленный сорбент смывали, открывая кран. Когда слой сорбента достиг высоты 10 см, кран закрывали и поверху сорбента помещали тампон из ваты, препятствующий всплыванию зерен к поверхности раствора. Колонку с катионитом промывали очищенной водой до нейтральной реакции (универсальная индикаторная бумага).

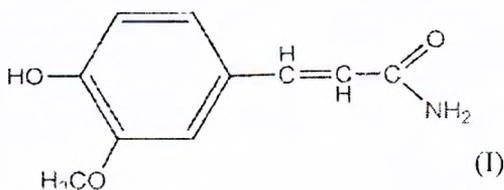
Получение аммиачного раствора этилового спирта. 500 мл 25% раствора аммиака помещали в перегонную колбу вместимостью 1000 мл, присоединяли через водоуловитель горизонтальный холодильник. К концу холодильника

ка присоединяли пипетку. В приемник заливали 500 мл этилового спирта, туда же опускали кончик пипетки. Перегонную колбу нагревали газовой горелкой до кипения. Степень насыщенности этилового спирта аммиаком контролировали при помощи универсальной индикаторной бумаги.

Разделение суммы алкалоидов. При ТСХ суммы алкалоидов на силикагеле (КСК) (хлороформ-метанол 9:1) обнаружили 3 пятна (сумма, полученная классическим методом) и 5 пятен (сумма, полученная методом ионообменной хроматографии, реактив Драгендорфа). Разделением суммы оснований, полученной методом ионообменной хроматографии на колонке со силикагелем марки КСК, из хлороформ-метанольных (25:1) элюатов выделили вещество I и из хлороформ-метанольных (9:1) элюатов-вещество II.

Вещество I-маслянистая жидкость коричневого цвета, мало растворимая в воде, растворимая в этиловом спирте. УФ-спектр: λmax: 238нм, 280нм, 320нм; ИК-спектр νmax:3350, 2980, 1640, 1580, 1250, 840, 760 см-1; Масс-спектр, m/z: 193(M+) (11), 178(18), 177 (24), 149 (100%), 123(10), 93(8), 76 (4); ЯМР-спектр CdCl₂, δ шкала, м.д: 3,6(3H,c), 4,2(2H,c), 4,6 (1H,d), 5,2 (1H,d), 5,4 (1H,c), 7,2 (1H,c), 7,4 (2Hd,c).

На основании изучения спектральных данных вещество I идентифицировано с амидом п-окси; м-оксиметакоричной кислоты, с феруламидом.



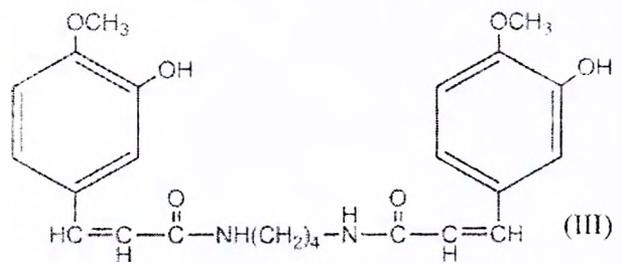
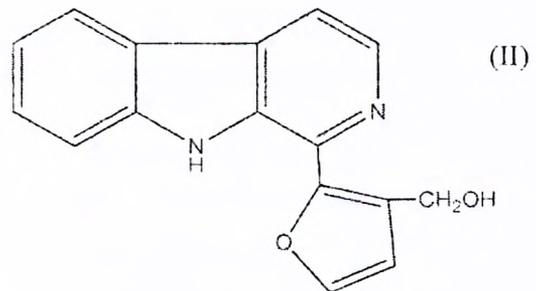
Вещество II: t. пл. 182-184°C, УФ-спектр-λmax: 237, 255, 272, 291 ; ИК-спектр νmax:3310, 2922, 1530, 1372, 1214, 740 см-1 ; ЯМР-спектр CdCl₂, δ шкала, м.д: 4,84(2H,c), 6,52 (1H,d), 7,29 (1H,m), 7,57 (1H,m), 7,60 (1H,k), 7,86 (1H,d), 8,11 (1H,d), 8,44 (1H,d), 9,36 (1H,y.c). Масс-спектр, m/z: 264 (+)(10%), 246 (12%), 177 (8%), 149 (11%), 132 (100%), 105 (40%), 82 (21%).

Сравнением спектральных данных с таковыми, описанными в литературе, вещество II идентифицировали с трибулустерином (6).

Литература:

1 Г.К.Умарова, Х.М.Комилов. Ер багирлаган темиртикан сапонинлари ҳақида //Материалы научно-практической конференции "Интеграция образования, науки и производства в фармации" -Т.2014 -С.223.

По-видимому, феруламид является предшественником террестрибисамида (III), выделенного Tian-SHung Wu и др. из надземной части Tribulus terrestris, произрастающего на острове Тайвань.



Выводы:

1. Установлено, что наземная часть якорцев стелющихся содержит как конденсированные (1,63%) так и гидролизующиеся (4,97%) дубильные вещества.
2. Содержание аскорбиновой кислоты в наземной части растения составляет 100-110 мг/%.
3. Определено содержание суммы оснований в наземной части якорцев стелющихся методами экстракции и ионообменной хроматографии (0,061 и 0,092% соответственно). Разделением суммы алкалоидов выделены вещества I и II. Изучением УФ-, ИК-, масс- и ЯМР-спектров вещество I идентифицировано феруламидом (п-окси, м-оксиметилкоричной кислоты). Феруламид из якорцев стелющихся выделен впервые. Изучением спектральных данных (УФ-, ИК-, масс и ЯМР-спектры) вещество II идентифицировано с трибулустерином. Трибулустерин является первым представителем алкалоидов β-карболинового строения, содержащим в 1-положении оксиметилена фурановый фрагмент.

2. Абу Али ибн Сина "Канон врачебной науки" избранные главы, М. "Коммерческий вестник", 1993.С-422.
3. Г.К.Умарова, Х.М.Комилов. Динамика накопления фураностаноловых сапонинов якорцев стелющихся // Международная научно - практическая конференция "Фармацевтическое образование, наука и производства - ориентиры на стратегию "Казакстан 2020." - Шымкент.,2014. Том 4. -С. 10-12.
4. Г.К.Умарова, Г.Т.Мавлянов, Х.М.Комилов. Стандартизация сухого экстракта *Tribulus terrestris* (L.) с использованием лабораторного стандарта // Фармацевтический журнал.-2015.-№4 -С. 48
5. Шемет С.И. «Основные аспекты выделения феруловой кислоты из растительного сырья» //Тезисы докладов VII научно - практической конференции студентов, магистрантов и аспирантов факультета «Технологии органических веществ» Минск, 2013. С-16.
6. Tian-Shung Wu Alkaloids and other constituents from *Tribulus terrestris* // Phytochemistry.1999.-№50- P.1411-1415.

G.Q. Umarova B.T. Salimov X.M.Komilov

PHYTOCHEMICAL STUDYING AERIAL PARTS OF TRIBULUS TERRESTRIS

The results of the study of ascorbic acid, tannins and alkaloids of *Tribulus terrestris* (L.) aerial part are given. It is shown that ascorbic acid content in raw material is 0.1%, tannins - 4.97%, alkaloids - 0.06-0.09%. Of the total alkaloids two individual materials were selected, one of which on the basis of spectral data (UV, IR, NMR) was identified with ferulamide, the second one with tribulusterin.

Key words: *Tribulus Terrestris*, tannins, ascorbic acid, alkaloids, tribulusterin, ferulamide.

Г.К.Умарова Б.Т. Салимов Х.М.Комилов

ЕР БАГИРЛАГАН ТЕМИРТИКАН ЕР УСТКИ ҚИСМИНИ ФИТОКИМӨВИЙ ҲҲРАНИШИ

Ер бағирлаган темиртикан (*Tribulus terrestris*) ўсимлигининг ер устки қисми таркибидаги аскорбин кислотаси, ошловчи моддалар ва алкалоидларни ўрганиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ўсимлик таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдори -0,1 %, ошловчи моддалар-4,97%, алкалоидлар 0,06-0,09% эканлиги аниқланган. Алкалоидлар ўнгиндисидан иккита индивидуал модда ажратиб олинди, спектрал таҳлили усуллари (УВ-, ИҚ-, ЯМР) асосида уларнинг бири трибулустерин, иккинчиси феруламид билан идентификацияланган.

Таянч иборалар: Ер бағирлаган темиртикан, ошловчи моддалар, аскорбин кислотаси, алкалоидлар, трибулустерин, феруламид.

Тошкент фармацевтика
институтини

03.10.2016 й.
кабул қиллинди

УДК 633.88.378.14.51

П.К. Игамбердиева

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ФЕРГАНСКОГО ВИДА ЗИЗИФОРЫ ПАХУЧКОВИДНОЙ (*ZIZIPHORA CLINOPODIODES* LAM.)

Методом инструментально нейтронно-активационного анализа определен компонентный состав и количественное содержание 36 макро- и микроэлементов в вегетативных органах зизифоры пахучковидной, произрастающей в Ферганской долине. Наблюдается большое накопление макро и микроэлементов таких, как Mg, K, Ca, Fe, Zn, Mn, Si и Mo. На основе зизифоры пахучковидной Ферганской долины возможно составление препаратов, компенсирующих недостаток тех или иных макро- и микроэлементов в рационе человека и можно рекомендовать к медицинскому использованию сырья.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, нейтронно-активационный анализ

Род *Ziziphora* L. из семейства *Lamiaceae* включает в себя около 30 видов распространенных в Средней Азии и в Средиземноморье. Вид *Ziziphora clinopodioides* Lam. – представляет собой горно-степное многолетнее растение, запасы сырья которого в природе ограничены. В эфирном масле растения, произрастающих в Средней Азии, основным компонентом является пулегон (50–62% при выходе масла до 1,2%). Фитохимические исследования показали, что этот род является источником флавоноидов, полифенолов, полисахаридов, жирных кислот и стероидов [1].

СОДЕРЖАНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 4, 2016 г

Вступительное слово главного редактора.....3

Организация фармацевтического дела

М.Н. Зияева, Д.Б. Рахматжонова. Анализ ассортимента перевязочных средств фармацевтического рынка4

Лекарственные растения

Г.К. Умарова Б.Т. Салимов Х.М.Комилов Фитохимическое изучение надземной части якорцев стелющихся8
 П.К. Игамбердиева. Исследование элементного состава Ферганского вида зизифоры пахучковидной (*Ziziphora clinopodioides Lam.*)12
 Г.К.Умарова. Х.М.Комилов Определение белка и аминокислотного состава в сухом экстракте якорцев стелющихся18

Фармацевтическая химия

Н.Б.Саидкаримова, А.Н.Юнусходжаев. Использование Рамаповской спектроскопии в анализе аминокислот.23
 И.Сабуров, В.Н.Абдуллабекова. Валидация ВЭЖХ метода анализа дрогаверина гидрохлорида28
 А.О.Зайнидинов, К.А.Убайдуллаев Разработка методики количественного определения флавоноидов в сухом экстракте портулака огородного (*Portulaca oleracea L.*)33
 З.У.Усманиева, М.А.Таджиев, М.Фатхуллаева. Анализ препарата альбендазола методом ВЭЖХ в судебно-химической практике.33
 Ф.С. Жалилов, М.А. Таджиев. Анализ пароксетина из биологических жидкостей с помощью метода современной спектроскопии53

Фармацевтическая технология

Г.Т. Мавлонов, А.Т. Шарипов, А.А. Мамадрахимов, С.Н. Аминов. Ўсимлик фенол бирикмаларин йўналтирилган ташин учун композит биополимер кобикли мултифункционал магнит нанозаррачалар47
 Н.Б.Илхамова, Х.К.Джалилов, Х.М.Юнусова. Изучение качественных показателей таблеток «Ибуасктамол», «Ниме-S» и «Ибупрофен-S»52
 Я.К.Назирова, С.Н.Аминов, А.Х.Хайитбаев. Биодоступность мягких лекарственных форм мсгаферона на основе местных сырьевых источников57
 Н.Б.Шодиева, Х.М.Юнусова. Биофармацевтические исследования оценки качества комбинированных таблеток ноотропного действия60
 Ш.Н.Мадрахимов, О.Р.Рахимова, Р.М.Халилов, Л.Д.Котенко, Г.Р.Рахимова. Разработка технологии получения и оценка качества таблеток ферулен63
 С.А. Фазлиев, З.Д. Бобоев, А.Т. Шарипов, У.Н. Зайнутдинов. Структурно-механическое и реологические исследования геля «Лагоден»69
 Ш.Т. Хожиакбарова, У.М. Азизов, Н.С. Файзуллаева. Разработка состава и технологии сиропа алоэ с витамином С73
 Г.В.Зухурова, Р.К. Каримов, Т.Садилов, А.М.Хван, А.Ш.Абдуразаков. Разработка технологии получения мелкодисперсной фармакопейной субстанции нитроксилина77