

SINILADVA ETALOONEKSTRAKTI (EXTRACTUM POLEMONII COERULEI) VALMISTAMINE

Prof., farm. tead. dr. N. Veiderpass,
farm. tead. kand. L. Kirsch

Galeenilise farmaatsia ja farmatseutilise keemia kateeder

Nõukogude Liidu rikkalikud taimede ressursid võimaldavad leida kodumaisi asendajaid kõigile seni laialt tarvitusel olnud välismaise päritoluga ravimtaimedele. Käesoleval ajal on eriti süvenenud huvi uute ravimtaimede vastu ja Nõukogude Liidu teadlaste hoolsa ning pingsa uurimistöö tulemusena on avastatud rida efektiivseid uusi ravimtaimi. Ühtlasi uuritakse ka nende uute ravimtaimede kultiveerimise ja töötlemise tingimusi ning valmistatud preparaatide keemilisi ja farmakoloogilisi omadusi.

Üheks selliseks uueks ravimtaimeks, mida Jablokovi ja Sibirtseva^[4] kliiniliste katsete tulemuste alusel võib pidada saponiindroogina heaks asendajaks välismaisele seenegale, on siniladv (*Polemonium coeruleum* L.).

Siniladv on laialt levinud üle kogu Nõukogude Liidu territooriumi. Eesti NSV-s esineb teda üldiselt harva, tihedamini mandri idaosas; seetõttu osutus vajalikuks välja selgitada siniladva kohapealseid kultiveerimise võimalusi.

Prof. A. Tomingas'e^[6] poolt Tartus teostatud katsed näitasid, et siniladv on Eesti NSV tingimustes hästi kultiveeritav ning annab küllaldase hulga ja hea kvaliteediga saagi. Meil kultiveeritud siniladv juure hemolüütiliseks indeksiks on prof. A. Tomingas'e andmeil 1100—1500 (seenegajuure hemolüütiliseks indeksiks on keskmiselt 4000). Zarubina^[3] katseil oli Moskva ümbruses kultiveeritud siniladv juurikate hemolüütiliseks indeksiks 5300, juurte hemolüütiliseks indeksiks 8000. Samuti märgib ka Varlakov^[1] siniladvajuure keskmiseks hemolüütiliseks indeksiks 7000.

Saponiine sisaldava ravimtaimena on siniladv kasutusel peamiselt rögalahvistava vahendina. Peale rögalahvistava toime omistatakse siniladvale veel kesknärvisüsteemi rahustavat, verd hüüvistavat ja vererõhku alandavat toimet, samuti kohalikku toimet soolte- ja maohaavade puhul^[3].

Seega võib siniladv pidada väärtuslikuks uueks ravimtaimeks, mille igakülgne uurimine nõuab jätkamist.

Nagu eeltoodud materjalist nähtub, sisaldab siniladvajuur väga erineval hulgal saponiine, millest oleneb ka tema hemolüütilise indeksi kõikumine suurtes piirides (1000—8000).

Käesoleva töö ülesandeks on välja selgitada siniladvajuurtest standardse ekstrakti valmistamise võimalusi, samuti nimetatud standard-ekstraktist (etaloonist) teiste galeeniliste preparaatide kui ka ravimvormide valmistamise võimalusi.

Droog siniladvajuur saadi Tartu Riikliku Ülikooli farmakognosia kateedri ravimtaimede katsepõllult, kuivatati 40° temperatuuril^[2], peenestati ja sõeluti (sõel 4).

Droogipulbrist valmistati kolme erineva lahustiga — 40%-lise ja 20%-lise alkoholiga perkolatsioonil ning kloroformveega matse ratsioonil — väljatõmmatised, mis koondati vaakuum-destillatsioonil ja kuivatati lõplikult vaakuum-kuivatuskapis 50° temperatuuril.

Ekstrakti saadi droogist: 40%-lise alkoholiga ekstraheerides 20,5%, 20%-lise alkoholiga ekstraheerides 23,0% ja veega ekstraheerides 28,3%.

40%-lise alkoholiga valmistatud ekstrakt oli kerge, amorfne, helepruun, vees kergesti lahustuv, andes häguse, kollakaspruuni, mõru maiguga, tugevasti vahutava lahuse.

20%-lise alkoholiga valmistatud ekstrakt oli samuti kerge, amorfne, helepruun, vees kergesti lahustuv, andes nõrgalt häguse pruunikaskollase, mõru maiguga, tugevasti vahutava lahuse.

Veega valmistatud ekstrakt oli väga hügrokoopne, kerge, amorfne, punakaspruun, vees kergesti lahustuv, andes peaaegu selge helepruuni, mõru maiguga, tugevasti vahutava lahuse.

Ekstraktide kromatograafiliseks analüüsiks valmistati kromatogrammid alumiiniumoksüüdsambail. Selleks lahustati ekstraktid 20%-lises alkoholis 1 : 5, kasutades kromatogrammide valmistamiseks 2 ml lahust. Saadud kromatogrammidel oli alumiiniumoksüüdsamma ülal umbes 1 cm laiuselt väga nõrgalt pruunika värvusega, järgnes umbes 3 cm laiune äärmiselt õrn-kollakasroheline värvusega vöönd, mis kord-korralt nõrgenedes läks üle valgeks alumiiniumoksüüdsamba alumiseks osaks.

Kromatogramme uuriti ultravioletvalguses, mille juures selgus, et erinevus kromatogrammide vahel oli väike.

Kõigil kromatogrammidel esines 3 põhilist vööndit: ülal umbes 1 cm laiune tuhm helepruun, sellele järgnevalt umbes 3 cm laiune intensiivselt kollaselst helendav ja lõpuks ülejäänud sambaosas tugevasti sinakasvalgelt helendav vöönd.

Kromatogrammide väljapesemist teostati fraktsioneerides 95%-lise alkoholiga.

I fraktsioon, mis koosnes läbinõrguvast ekstraktilahusest ning teda väljatõrjuva 95%-lise alkoholi esimestest hulkadest (umbes 1 ml), oli värvuselt nõrgalt kollakas. Ultravioletvalguses helen-

das lahus väga intensiivselt sinakas-piimjasvalgelt. Lahus hägustus destilleeritud vee lisamisel ja loksutamisel vahutas tugevasti.

II fraktsioon, mis koosnes 3 ml-st järgnevalt läbinõrguvast 95%-lisest alkoholist, oli värvusetu. Ultravioletvalguses fluorestseerus hele-rohekassiniselt. Vee lisamisel ei hägustunud, loksutamisel ei vahutanud.

III fraktsioon, mis koosnes 3 ml-st järgnevalt läbinõrguvast 95%-lisest alkoholist, oli värvusetu. Ultravioletvalguses fluorestseerus tumevioletselt. Veega lahjendamisel ei hägustunud, loksutamisel ei vahutanud.

Edasisel pesemisel saadud läbinõrguv alkohol mingit fluorestsentsi ei omanud, samuti ka mitte metüülalkohol, eeter ega kloroform.

Kromatogrammides säilis 3 erinevat vööndit.

Veega läbipesemisel eemaldus alumiiniumokssüüdsambast alumiine siniselt fluorestseeruv vöönd umbes 7,5 ml vee kasutamise järel. Pesuvesi oli kollase värvusega, ultravioletvalguses aga helendas piimjalt-kollakalt sinise fluorestsentsiga. Lahus loksutamisel ei vahutanud.

Seega läbisid siniladva saponiinid kromatogrammi adsorbeerumatult, lahustusid hästi 95%-lises alkoholis ning fluorestseerusid tugevasti ultravioletvalguses, omades sinakasvalget värvust.

Ekstraktide väärtuse kindlakstegemiseks määrati nende hemolüütiline indeks Kofleri üldtuntud saponiinide määramise menetluseel. Tehti kindlaks väikseim ekstrakti hulk, mis tekitas veresuspensioonis veel täieliku hemolüüsi. Määramisel rakendati üldiselt A. Tominga s'e[⁵] poolt kirjeldatud määramiskäiku.

Määramiseks valmistati ekstraktidest vastavas puhversegus (pH 7,4) 0,07—0,10%-lised lahused. Vajalik sobiv kontsentratsioon tehti kindlaks eelkatsetel.

Võrdlusi teostati puhta saponiinilahusega (0,02%). Samaaegselt ekstraktide teimimisega teostati ka kasutatud droogi hemolüütilise indeksi määramist.

Arvestades siniladvajuure väga erinevat ja kõikuvat saponiinide sisaldust^[3, 6], peeti otstarbekaks valmistada kindla tiitriga etaloonekstraktid, mida sobiks kasutada lähteaineina siniladva teiste galeeniliste preparaatide, samuti ravimvormide valmistamisel. Lähtudes standardsest saponiine sisaldavast etaloonekstraktist, saadakse alati teatava kindla toimeefektiga preparaadid.

Valmistatud ekstraktidele lisati piimasuhkrut kuni hemolüütilise indeksini 4000, mis võrduks keskmiselt seenegajuure hemolüütilise indeksiga.

Teima tulemused on kokku võetud järgnevasse tabelisse.

Nr.	Analüüsitava aine	Hemolüütiline indeks	Droogist saadud kuivekstrakti hulk % %	Etaloonekstrakti hulk % %
1	40%-lise alkoholiga valmistatud ekstrakt	5714	20,5	27
2	20%-lise alkoholiga valmistatud ekstrakt	5194	23,0	28
3	Vesiekstrakt	4444	28,3	30
4	Siniladvajuur	1260	—	—

Piimasuhkru lisand vähendas teataval määral ka valmistatud ekstraktide hügroskoopsust, parandades seega nende säilivust. Eriti hügroskoopseks osutus vesiekstrakt. 20%-lise ja 40%-lise alkoholiga valmistatud ekstraktid olid vähem hügrokoopseid. Väga hästi säilisid aga ekstraktid anumais, mille korgisse oli paigutatud niiskust imav aine.

Etaloonekstraktidest valmistati mitmesugustes vahekordades vesilahuseid, mis asendavad siniladva keediseid ja leotisi; seejuures võeti ekstrakti võrdselt ettekirjutatud droogile. Ekstraktist valmistatud vesilahused säilisid muutumatult ja riknematult mitmekordselt pikema aja jooksul kui droogist *ex tempore* valmistatud leotised ja keedised.

Etaloonekstraktidest valmistati ka tinktuurid lahustamisel 40%-lises alkoholis vahekorras 1 : 5. Tinktuurides tekkis umbes 1 kuu möödumisel säilitusanuma põhja valge sade, mis loksutamisel suspendeerus. 6 kuu möödumisel oli sademe hulk tunduvalt suurenenud. Eriti mahukas sade oli tekkinud vesiekstraktist valmistatud tinktuuris. Samasugune sade tekkis ka tinktuuris, mis valmistati 40%-lise alkoholiga droogist ekstraheerimisel. Seega pole siniladvatinktuur pikema aja jooksul püsiv ning teda tuleks tagavaraks valmistada vaid lühemaks ajaks.

Valmistatud siniladva-kuivekstraktidest osutus etaloonekstraktina kasutamiseks sobivaimaks 20%-lise alkoholiga valmistatud kuivekstrakt. Nimetatud ekstrakt oli säilitamisel püsivaim, ühtlasi ka majanduslikult ökonoomsem kui 40%-lise alkoholiga valmistatud ekstrakt.

Saponiinide sisalduse suure kõikumise tõttu siniladvajuures (hemolüütiline indeks 1000—8000) peeti otstarbekaks standardiseerida valmistatud kuivekstrakt keskmisele hemolüütilisele indeksile 4000.

Valmistatud etaloonekstrakt sobib siniladva teiste galeeniliste preparaate, samuti ka ravimvormide valmistamiseks.

KIRJANDUS

1. Варлаков М. Н. — Замена импортной сенеги корнями *Polemonium coeruleum*. — Фармация, 1943, 1, 35.
 2. Головки Д. Н. — О сушке корней синюхи. — Медицинская промышленность, 1950, 2, 29.
 3. Филькин А. М. — Синюха лазурная. — Аптечное дело, 1952, 6, 21.
 4. Яблоков Д. Д. и Сибирцева А. К. — Клинические наблюдения над действием синюхи как отхаркивающего средства. — Новые лекарственные препараты, 1944, вып. I, 69.
 5. Tomingas, A. — Rhizoma Primulae. — Pharmacia, 1934, 1, 197.
 6. Tomingas, A. — Sinilatu (*Polemonium coeruleum*) kahaliku saponiini sisaldava ravimtaimena. — Käsikiri.
-

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЭТАЛОННОГО ЭКСТРАКТА СИНЮХИ (EXTRACTUM POLEMONII COERULEI)

Проф., др. фарм. наук Н. Вейдерпасс,
канд. фарм. наук Л. Киш

Кафедра галеновой фармации и фармацевтической химии

Резюме

По литературным данным синюха лазуревая содержит сапонины в различном количестве. Гемолитический индекс от 1000—8000. Синюха, культивированная в Эстонской ССР на опытном поле кафедры фармакогнозии Тартуского государственного университета, имеет по данным проф. А. Томингас индекс от 1100—1500.

Целью настоящей работы было изготовить стандартный экстракт синюхи для приготовления из него галеновых препаратов и лекарственных форм.

Из корней синюхи были изготовлены 3 сухих экстракта, причем в качестве извлекателей пользовались 40%-м и 20%-м алкоголем и хлороформной водой. При использовании 40%-го алкоголя выход сухого экстракта составлял 20,5%, при использовании 20%-го алкоголя — 23,0% и при использовании воды — 28,3%.

Экстракт, изготовленный на 40%-м алкоголе, представляет собой легкий, аморфный, светлокоричневый, легко растворимый в воде порошок. Водный раствор был мутноватый, желтокоричневого цвета, горького вкуса и при взбалтывании сильно пенился.

Экстракт, изготовленный с применением 20%-го алкоголя — тоже легкий, аморфный, светлокоричневый, легко растворимый в воде порошок. Водный раствор был слегка мутноватый, коричневожелтый, горького вкуса и при взбалтывании сильно пенился.

Экстракт, изготовленный на воде, представляет собой легкий, аморфный, светлокоричневый порошок, легко растворимый в воде. Водный раствор был прозрачный, светложелтого цвета, горького вкуса и при взбалтывании сильно пенился.

С помощью гидрата окиси алюминия были изготовлены адсорбционные колонны — хроматограммы, которые исследовались в ультрафиолетовом свете. У всех хроматограмм наблюдались 3 главные зоны: 1) светлокоричневая мутноватая, 2) интенсивно-желтая и 3) сильно флюоресцирующая синевато-белым цветом.

Промывание хроматограмм производилось 95%-м алкоголем. Первая фракция была слегка желтоватого цвета. В ультрафиолетовом свете она очень интенсивно флюоресцировала синевато-молочным цветом. Будучи разбавлен водой, раствор при взбалтывании сильно пенился.

Вторая фракция была бесцветна. В ультрафиолетовом свете она флюоресцировала светлозеленовато-синим цветом. Раствор, будучи разбавлен водой, при взбалтывании не пенился.

Активность экстрактов определялась по методу Кофлера. Экстракты стандартизировались на индекс 4000 при помощи молочного сахара (принимая во внимание, что в корне синюхи индекс колеблется от 1000—8000).

№№	Анализируемое вещество	Гемолитический индекс	Получено сухого экстракта в % %	Количество эталонного экстракта в % %
1	Изготовленный на 40%-м алкоголе экстракт	5714	20,5	27
2	Изготовленный на 20%-м алкоголе экстракт	5194	23,0	28
3	Изготовленный на воде экстракт	4444	28,3	30
4	Корень синюхи	1260	—	—

Молочный сахар значительно уменьшает гигроскопичность экстрактов. Экстракты, изготовленные на 40%-м и 20%-м алкоголе, менее гигроскопичны, чем экстракт, изготовленный на воде.

Из изготовленных сухих эталонных экстрактов наиболее пригодным для приготовления галеновых препаратов синюхи и лекарственных форм оказался экстракт, изготовленный на 20%-м алкоголе.

Этот экстракт менее гигроскопичен и более экономичен по сравнению с экстрактом, изготовленным на 40%-м алкоголе. Водный же экстракт оказался слишком гигроскопичным.