

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ВАРИАНТОВ ЭКСТРАКЦИИ НА МОДЕЛИ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧАБРЕЦА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

А. У. Гагуева¹, М. А. Огай¹, Е. В. Ковтун¹, А. А. Чахирова¹, Э. Ф. Степанова¹,
Н. Л. Нам², А. И. Сливкин³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²Российский Государственный Аграрный Университет-МСХА имени К.А.Тимирязева
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 12.04.2018 г.

Аннотация. Приведены данные о выборе способа извлечения биологически активных веществ из травы чабреца. При выборе способа экстракции установлено, что общий выход флавоноидов в пересчете на лютеолин максимально наблюдается при использовании методов вакуум-фильтрационной экстракции. Суть метода заключается в пропускании экстрагента под давлением вакуума через слой специально подготовленного растительного сырья. При этом сливы могут отбираться отдельно либо собираться в один общий продукт. Основные отличия данного метода от классической перколяции состоят в том, что он не требует предварительного настаивания растительного сырья, осуществляется при значительной скорости подачи экстрагента и может занимать от нескольких минут до нескольких часов.

Проведенные эксперименты позволяют выделить следующие преимущества фильтрационной экстракции: значительная скорость процесса экстракции (процесс может длиться; от нескольких минут до 2-3 часов); минимизация геометрических параметров экстрактора и значительное уменьшение доли пустого пространства в насыпной массе сырья; минимальные потери экстрагента. К недостаткам данного метода можно отнести необходимость применения дополнительного оборудования, как для подготовки лекарственного растительного сырья, так и для проведения данного метода экстракции.

Разработанный экстракт существенно увеличивал время остановки парameций под воздействием клеточных ядов – пероксида водорода и спирта этилового. Мембраностабилизирующую активность разработанного экстракта характеризует увеличение времени движения парameций до полной остановки, под воздействием спирта этилового, компоненты которого препятствуют повреждению белковой части биомембраны. Полученный экстракт продлевает срок жизни парameций под действием клеточных ядов спирта этилового 145 на 1,0 минуту и перекиси водорода на 1,03 минуты в среднем. Таким образом, проведена биологическая характеристика полученного извлечения, подтверждающая увеличение антиоксидантного и мембраностабилизирующего свойства экстракта.

Ключевые слова: экстракт чабреца, мацерация, перколяция, реперколяция, вакуум-фильтрационная экстракция, кашель, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства.

Кашель – это сложная, многокомпонентная рефлекторная защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных тел или патологического трахеобронхиального секрета и, таким образом, на сохранение эффективного проведения воздушной струи по дыхательному тракту [1].

Кашель является одной из распространенных жалоб, по поводу которой пациенты обращаются

к врачу. Общепринято расценивать кашель как легочный симптом, однако необходимо помнить, что существует более 53 причин появления кашля. Среди них не только патология бронхолегочной системы, но и заболевания сердца, околоносовых пазух, желудочно-кишечного тракта, воздействие некоторых лекарственных препаратов и многие другие состояния [1].

Лечение кашля является одним из актуальных вопросов современной медицины, что является неотъемлемым компонентом симптоматической терапии большого числа заболеваний, как у взрос-

© Гагуева А. У., Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Сливкин А. И., 2018

лых, так и у детей [2,3]. Современная фармакотерапия предлагает множество средств для борьбы с кашлем. На фармацевтическом рынке России они представлены в основном лекарственными препаратами с использованием синтетических и природных компонентов [4, 5]. Поскольку на протяжении многих лет прослеживается устойчивая тенденция роста интереса врачей и пациентов к использованию лекарств природного происхождения, благодаря их несомненным достоинствам, в числе которых низкая токсичность и возможность длительного применения [1,2, 3, 4, 7] мы остановили свой выбор на лекарственном препарате «Пертуссин». В условиях современного конкурентного рынка его технологическое совершенствование целесообразно.

Основным действующим компонентом сиропа «Пертуссин» является экстракт чабреца [8], который обуславливает муколитическое действие сиропа [4, 5, 9].

В литературе в большей степени представлены исследования в части разработки оптимальных условий экстракции из травы чабреца эфирных масел и тимола. Информации о системных исследованиях по разработке оптимальных условий экстракции флавоноидов представлено недостаточно, поэтому совершенствование экстракции суммы флавоноидов из лекарственного растительного сырья является актуальным [9, 10, 11, 12, 13, 14-21].

Целью нашего исследования явился подбор оптимального способа экстракции из травы чабреца, сравнительный анализ и биологические исследования разработанного комплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В качестве основных материалов, при производстве экстракта, являющегося базовым компонентом сиропа «Пертуссин», мы использовали промышленный образец высушенной и измельченной травы чабреца, спирт этиловый 30%, глицерин.

Планируя подобрать оптимальный способ извлечения, мы рассмотрели статические и динамические способы получения экстракта: классическая мацерация, перколяция, реперколяция в батарее из трех перколяторов и инновационный способ - вакуум-фильтрационная экстракция [11, 13, 22-25].

Суть метода заключается в пропускании экстрагента под давлением вакуума через слой специально подготовленного растительного сырья. При этом сливы могут отбираться отдельно либо

собираться в один общий продукт. Основные отличия данного метода от классической перколяции состоят в том, что он не требует предварительного настаивания растительного сырья, осуществляется при значительной скорости подачи экстрагента и может занимать от нескольких минут до нескольких часов.

Количественное содержание суммы флавоноидов в спирто-водном извлечении из травы чабреца определяли спектрофотометрически с использованием стандартного образца лютеолина. Показания снимали на спектрофотометре при длине волны 395 ± 2 нм.

Биологическая характеристика продукта проводилась на *Parametium caudatum*, образцы которых были отобраны из естественных мест обитания отдельных клонов (от одной особи бесполом путем). Культура инфузорий находилась в среде Л.К. Лозина-Лозинского [26, 27]. Далее проводили биологический скрининг экстракта на парameциях.

Пищей для парameций являлись *Rhadotorula gracilis* – живые дрожжи с пшеничной мукой.

Определение чувствительности парameций по параметру ускорение движения проводилось в пяти повторностях при добавлении 0,9% раствора хлорида натрия. Определение чувствительности парameций по параметру замедление движения проводилось по аналогичной методике при добавлении 0,5% раствором калия хлорида.

В ходе эксперимента была определена пороговая концентрация – минимальная концентрация которая вызывает ускорение или замедление движения; остановочная концентрация – которая вызывает необратимую остановку и лизирующая – приводящая к лизису. Чем меньше величина пороговой концентрации, тем выше степень биологической активности. С помощью пероксида водорода и спирта этилового воспроизводили патологическую модель повреждения мембраны клетки, в последствии проводили на этой модели изучение протективной активности по отношению к клеточным ядам. При добавлении спирта этилового происходит повреждение белковой части биомембраны, а при добавлении пероксида водорода – перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембраны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все серии исходного сырья соответствовали требованиям ГФ РФ 13-го издания по показателю «Влажность» (не более 13%) и могли быть использованы для дальнейшей работы [28].

В результате проведенных исследований было выявлено, что наибольший выход флавоноидов, в пересчете на лютеолин, наблюдается при вакуум-фильтрационной экстракции.

Максимальное количественное извлечение флавоноидов наблюдалось при вакуум-фильтрационной экстракции и составило 0,1%.

Проведенные эксперименты позволяют выделить следующие преимущества фильтрационной экстракции:

- значительная скорость процесса экстракции (процесс может длиться
- от нескольких минут до 2-3 часов);
- минимизация геометрических параметров экстрактора и значительное уменьшение доли пустого пространства в насыпной массе сырья;
- минимальные потери экстрагента.
- К недостаткам данного метода можно отнести:
- необходимость применения дополнительного оборудования, как для подготовки ЛРС, так и для проведения данного метода экстракции.

Разработанный экстракт существенно увеличивал время остановки парameций под воздействием клеточных ядов – пероксида водорода и спирта этилового. Мембраностабилизирующую активность разработанного экстракта характеризует увеличение времени движения парameций до полной остановки, под воздействием спирта этилового, компоненты которого препятствуют повреждению белковой части биомембраны. Повышение времени движения парameций при добавлении 1% раствора пероксида водорода свидетельствует о наличии антиоксидантной активности. Это связано со способностью компонентов экстракта тормозить перекисное окисление липидов мембраны.

Полученный экстракт продлевает срок жизни парameций под действием клеточных ядов спирта

этилового 145 на 1,0 минуту и перекиси водорода на 1,03 минуты в среднем. Данный тест подтверждает наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффекта у разработанного экстракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных экспериментов, мы пришли к выводу, что наиболее перспективным методом экстракции флавоноидов является вакуум-фильтрационная экстракция. Это уникальная технология, позволяющая получать извлечения из различных растительных материалов с максимальной возможностью сохранения комплекса биологически активных компонентов.

Проведена биологическая характеристика полученного извлечения, подтверждающая увеличение антиоксидантного и мембраностабилизирующего свойства экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаркова Н.Е. //Регулярные выпуски «РМЖ». 2006. №16. С. 1171
2. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. // Справочник поликлинического врача. 2008. №12. С. 4-8
3. Снимщикова И.А. Медведев А.И. Кашель, современный взгляд на проблему. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/firms/extra/glen.pdf> (дата обращения 18.10.2016)
4. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 12.10.16)
5. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 18.10.16)
6. Каухова, И.Е. дис. д-ра. фармац. Наук. 2007. 390 с.

Таблица 1

Содержание флавоноидов в спирто-водном извлечении из травы чабреца при различных методах экстракции

	Способы экстрагирования			
	Мацерация	Перколяция	Реперколяция в батарее из 3-х перколяторов	Вакуум –фильтрационная экстракция
Время экстракции	24 часа	72 часа	168 часов	5 минут
Содержание флавоноидов %, в пересчете на лютеолин	0.059-0.061	0.078-0.089	0.089-0.109	0.099-0.113

Таблица 2

Влияние и клеточных ядов спирта этилового 14% и пероксида водорода 1% на срок жизни парameций

Парameции	Время жизни, мин	
	спирт этиловый 14%	перекись водорода 1%
Интakтные	живут бесконечно	
Контроль	2.28±0.02	1.35±0.02
Экстракт чабреца (фильтрационная экстракция)	3.28±0.02	2.32±0.02

7. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. М., Издательский центр «Академия», 2006. 464 с.
8. ФС 43-1399-80 Экстракт чабреца жидкий
9. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М., Медицина, 2002. 656 с.
10. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. // Фундаментальные исследования. 2013. №11-9. С.1897-1901
11. Леонова М.В., Климошкин Ю.Н. Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья// Самара, Самар. гос. техн. ун-т, 2012. 111 с.
12. Медведева Т.М., Сорокин В.В., Каухова И.Е., Болотова В.Ц. // Фармация. 2011. №7. С.34-36.
13. Попова Т.П., Литвиненко В.И. // Фармаком. 1993. № 1. С. 13-15.
14. Boros B, Jakabová S, Dörnyei Á, Horváth G, Pluhár Z, Kilár F, Felinger A // J Chromatogr. A. 2010. V. 1217. P.7972-7980.
15. Condruso C, Verzera A, Ragusa S, Tripodi G, Dima G // J EssentOilRes. 2013. V. 25. P. 239-243.
16. Dapkevicius A, Van Beek TA, Lelyveld GP, Van Veldhuizen A, De Groot A, Linssen JP, Venskutonis R // J NatProd. 2002. V. 65 P. 892-896.
17. Diaz-Maroto MC, Díaz-Maroto Hidalgo IJ, Sánchez-Palomo E, Pérez-Coello MS // J AgricFoodChem. 2005. V. 53 P. 5385-5389.
18. Fecka I, Turek S // FoodChem. 2008. V. 108. P. 1039-1053.
19. Hudaib M, Aburjai T. // FlavourFrag J. 2007. V. 22. P. 322-327.
20. Martins N, Barros L, Santos-Buelga C, Silva S, Henriques M, Ferreira ICFR // FoodChem. 2015. V. 167. P. 131-137
21. Paaver U, Orav A, Arak E, Mäeorg U, Raal A // NatProdRes. 2008. V. 22. P. 108-115.
22. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья. М., Медицина, 1976. 204 с.
23. Бойко Н.Н., Зайцев А.И., Сагайдак-Никитюк Р.В., Нефедова Л.В., Жиликова Е.Т. // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології. 2016. С. 97-99.
24. Пшуков Ю.Г., Шаталова Т.А., Гужва Н.Н., Домунян А.М., Колпак А.М., Стоянова Е.В. // Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях. 1997. Т. 36. Ч. 1. С. 157-161
25. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Новосибирск, МТК-книга, 2002. Т.1-2. 560 с.
26. Ким В.Э., Степанова Э.Ф. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2015. № 4. С. 122-125.
27. Кудрин А.Н., Ананин В.В., Балабьян В.Ю. // Рос. Хим. журн. – 1997. Т. 41. № 5. С. 114-123.
28. ГФ XIII издание, [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL.: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13online> (дата обращения 16.11.2017)

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России

Гагуева А. У., аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

Тел.: +7 983 621-76-55

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Огай М. А., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ковтун Е. В., кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: elena.f.73@mail.ru

Pyatigorsky Medical-Pharmaceutical Institute-Branch of the State Public Health Service of the VolgGMU of the Ministry of Health of Russia

Gaguyeva A. U., post-graduate student, Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

Ph.: +7 983 621-76-55

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Kovtun E. V., PhD, senior teacher of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: elena.f.73@mail.ru

Гагуева А. У., Огай М. А., Ковтун Е. В., Чахирова А. А., Степанова Э. Ф., Нам Н. Л., Сливкин А. И.

Чахирова А. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

Тел.: +7 961 460-34-22

E-mail: annachaxirova@gmail.com

Chakhirova A. A., PhD., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

Ph.: +7 961 460-34-22

E-mail: annachaxirova@gmail.com

Степанова Э. Ф., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

Тел.: +7 928 919-83-35

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology

Ph.: +7 928 919-83-35

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Российский Государственный Аграрный Университет-МСХА имени К.А.Тимирязева

Нам Н. Л., кандидат химических наук, доцент кафедры химии

Тел.: +7 926 303-08-05

E-mail: namnl@rambler.ru

Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy

Nam N.L., PhD., Associate Professor, Department of Chemistry

Ph.: +7 926 303-08-05

E-mail: namnl@rambler.ru

Воронежский государственный университет
Сливкин А. И., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh State University
Slivkin A. I., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

DEVELOPMENT OF INNOVATIVE OPTIONS EXTRACTION ON THE MODEL OF EXTRACT OF THE HERB THYME TO CREATE ON ITS BASIS A MEDICINAL FORM

A. U. Gagueva¹, M. A. Ogay¹, E. V. Kovtun¹, A. A. Chakhirova¹, E. F. Stepanova¹, N. L. Nam², A. I. Slivkin³

¹Pyatigorsky Medical-Pharmaceutical Institute-Branch of the State Public Health Service of the VolgGMU of the Ministry of Health of Russia

²Russian State Agrarian University-Moscow Timiryazev Agricultural Academy.

³Voronezh State University

Abstract. The data on the choice of the method of extraction of biologically active substances from the herb thyme. At the choice of a way of extraction it is established that the general exit of flavonoids in terms of лютеолин is as much as possible observed when using methods of vacuum and filtrational extraction. The essence of a method consists in transmission of the ekstragent under vacuum pressure through a layer of specially prepared vegetable raw materials. At the same time plums can separately be selected or gather in one general product. The main differences of this method from a classical perkolyation consist that it doesn't demand preliminary insisting of vegetable raw materials, is carried out at the considerable feed rate of the ekstragent and can borrow of several minutes till several o'clock.

The made experiments allow to mark out the following advantages of filtrational extraction: considerable speed of process of extraction (process can last; of several minutes till 2-3 o'clock); minimization of geometrical parameters of an extractor and considerable reduction of a share of empty space in the bulk mass of raw materials; minimum losses of the ekstragent. It is possible to refer need of use of the additional equipment to shortcomings of this method, both for preparation of medicinal vegetable raw materials, and for carrying out this method of extraction.

The developed extract significantly increased time of a stop of parametion under the influence of cellular poisons – hydrogen peroxide and alcohol ethyl. The membrane stabilizing activity of the developed extract is characterized by increase in time of the movement of parametion up to a full stop, under the influence of alcohol ethyl which components interfere with damage of a proteinaceous part of a bio-membrane. The

received extract prolongs the term of life of parametion under the influence of cellular poisons of alcohol ethyl 145 for 1,0 minute and peroxides of hydrogen for 1,03 minutes on average. Thus, the biological characteristic of the received extraction confirming increase in antioxidant and membrane stabilizing property of extract is carried out.

Keywords: thyme extract, maceration, percolation, repercolation, vacuum filtration extraction, cough, antioxidant and membrane stabilizing properties

REFERENCES

1. Zharkova N.E.//Regular releases of "RMZh". 2006. No. 16. P. 1171
2. Gembitskaya T. E., Chermensky A.G.//Reference book by the polyclinic doctor. 2008. No. 12. P. 4-8
3. Snimshchikova I.A Medvedev A.I. Kashel, a modern view on a problem. Available at: <http://medvuz.com/med1808/firms/extra/glen.pdf> (date of the address 10/18/2016)
4. State Register of Medicines of the Russian Ministry of Health. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>(accessed12.10.16)
5. Register of medicines of Russia Available at: <https://www.rlsnet.ru> (accessed18.10.16)
6. Kauhava, I.E. Diss. Drs. pharm. Sciences. 2007. 390 p.
7. Krasnyuk I.I. Technology of dosage forms. M, Publishing center "Akademiya", 2006. 464 p.
8. FS 43-1399-80 thyme Extract liquid
9. Muravyeva of D.A. Farmakognosiya. M, Medicine, 2002. 656 p.
10. Kurkin V. A., Kurkina A.V., Avdeeva E.V.// Basic researches. 2013. No. 11-9. P.1897-1901
11. Leonova M.V., Klimochkin Yu.N. Extraction methods of production of medicines from vegetable raw materials//Samara, Samar. state. техн. un-t, 2012. 111 p.
12. Medvedev T. M., Sorokin V.V., Kaukhova I.E., Bolotova V.Ts.//Pharmacy. 2011. No. 7. P. 34-36.
13. Popova T. P., Litvinenko V.I.//Pharmak. 1993. No. 1. P. 13-15.
14. Boros B, Jakabová S, Dörnyei Á, Horváth G, Pluhár Z, Kilár F, Felinger A // J Chromatogr. A. 2010. V. 1217. P. 7972–7980.
15. Conurso C, Verzera A, Ragusa S, Tripodi G, Dima G // J Essen-tOilRes. 2013. V. 25. P. 239–243.
16. Dapkevicius A, Van Beek TA, Lelyveld GP, Van Veldhuizen A, De Groot A, Linssen JP, Vensku-tonis R // J NatProd. 2002. V. 65 P. 892–896.
17. Diaz-Maroto MC, Díaz-Maroto Hidalgo IJ, Sánchez-Palomo E, Pérez-Coello MS // J AgricFood-Chem. 2005. V. 53 P. 5385–5389.
18. Fecka I, Turek S // FoodChem. 2008. V. 108. P. 1039–1053.
19. Hudaib M, Aburjai T. // FlavourFrag J. 2007. V. 22. P. 322–327.
20. Martins N, Barros L, Santos-Buelga C, Silva S, Henriques M, Ferreira ICFR // FoodChem. 2015. V. 167. P. 131–137
21. Paaver U, Orav A, Arak E, Mäeorg U, Raal A // NatProdRes. 2008. V. 22. P. 108–115.
22. Ponomarev V. D. Extraction of medicinal vegetable raw materials. M, Medicine, 1976. 204 p.
23. Quickly N.N., Zaytsev A.I., Sagaydak-Nikityuk R.V., Nefedova L.V., Zhilyakova E.T.// Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology. 2016. P. 97-99.
24. Pshukov Yu.G., Shatalova T.A., Guzhva N.N., Domunyan A.M., A.M. Cap, Stoyanova E.V.// Pharmaceutical science and practice in new social and economic conditions. 1997. T. 36. P.1. P. 157-161
25. Chuyeshov V.I. Industrial technology of drugs. Novosibirsk, MTK-book, 2002. T.1-2. 560 p.
26. Kim V.E., Stepanova E.F.//Bulletin of the Voronezh state university. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy. 2015. No. 4. P. 122-125.
27. Kudrin A.N., Ananin V.V., Balabyan V.Yu.// Grew. Chemical журн. – 1997. T. 41. No. 5. P. 114-123.
28. GF XIII edition, [Electronic resource]. Available at:URL.: <http://http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13online> (accessed 11/16/2017)