



ВЕСТНИК

**ПЕРМСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ**

**Создание конкурентоспособных
лекарственных средств – приоритетное
направление развития
фармацевтической науки**

Материалы научно-практической конференции с
международным участием (7 декабря 2017 года)



№ 20, 2017

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЕСТНИК

**ПЕРМСКОЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
АКАДЕМИИ**

**СОЗДАНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ –
ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ**

**Материалы научно-практической конференция с
международным участием (7 декабря 2017 года)**

Научно-практический журнал

№ 20

2017

Пермь
ПГФА, 2017

**ВЕСТНИК
ПЕРМСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ**

**научно-практический журнал
основан в 2006 году**

№ 20

2017

Главный редактор – А.Ю. Турышев

Редакционная коллегия:

Н.В. Дозморова, А.В. Курицын

Вестник № 20 включает статьи отечественных и зарубежных преподавателей, ученых докторантов, аспирантов, студентов и заинтересованных лиц, посвящен актуальным вопросам развития и совершенствования образовательной и научной деятельности, а также профессиональных компетенций научно-педагогических работников фармацевтических и медицинских вузов. Статьи печатаются в авторской редакции.

ISBN 978-5-91247-099-8

© Пермская государственная
фармацевтическая академия, 2017

боярышника уступает по содержанию всем препаратам, полученным нами в лабораторных условиях.

Список литературы:

1. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание / МЗ СССР. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. 400 с.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. - Тринадцатое издание. – Вып. 1-3. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2015.
3. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). - 3-е изд., перераб. и доп. - Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2016. 1279 с.
4. Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В. Диуретическая и антидепрессантная активность густого экстракта боярышника кроваво-красного // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14, № 3. С. 18-22.
5. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. 290 с.
6. Яббарова Г.Р., Морозова Т.В. Получение водных извлечений из сырья боярышника кроваво-красного // Вестник Башкирского государственного медицинского университета, приложение № 2. 2017. С. 697-702.
7. European Pharmacopoeia. – 6-th Ed. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2008.

УДК 54.056: 615.322

Лабазов М.И., Губский С.М., Самохвалова О.В., Гревцева Н.В., Городисская Е.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ИЗ ПОРОШКА Oleovita™

Харьковский государственный университет питания и торговли, г. Харьков, Украина

В данном сообщении проведены результаты оптимизации условий твердожидкостной водной экстракции отходов винодельческой промышленности в виде порошка из виноградного жмыха с целью получения экстракта с высокой антиоксидантной активностью. Полученные данные имеют практическое применение для технологии получения биологически активных субстанций из отходов промышленного производства.

Ключевые слова: жмых виноградной косточки, антиоксидант, полифенолы, поверхность отклика, планирование эксперимента

In this report, the results of optimizing the conditions for solid-liquid aqueous extraction of wine industry waste in the form of powder from grape cake in order to obtain an extract with high antioxidant activity are discussed. The data obtained are of practical use for the technology of obtaining biologically active substances from industrial waste.

Key words: grape seed cake, antioxidant, polyphenols, response surface, desing of experiments

Введение. Многие патологические состояния в человеческом организме, которые вызывают развитие многих болезней, обусловлены, прежде всего, антиоксидантным стрессом. Причина, лежащая в основе этого негативного явления, заключается в повышенном содержании в организме человека свободных кислородных радикалов, вредное воздействие которых можно уменьшить за счет антиоксидантов [1]. Растительные объекты считаются перспективными источниками антиоксидантов, поэтому в последнее время увеличилось количество исследований, посвященных разработке технологий добавок из растительного сырья в виде экстрактов паст и порошков. Последние все чаще используются в технологиях производства продуктов питания. Введение добавок позволяет получить функциональные пищевые продукты с высоким антиоксидантным потенциалом, а также повышенной биологической и пищевой ценностью.

Виноградная косточка производится в больших количествах как отходы винной индустрии и все чаще используется для создания пищевых ингредиентов. Это связано с тем, что она является источником антиоксидантов полифенольной природы – флавоноидов, таких как мономерные флаванолы, димерные, тримерные и полимерные процианиды и фенольные кислоты [2,3]. Антиоксидантная активность фенольных соединений виноградных косточек тесно связана с действием против различных видов онкологии, патологии сердечно-сосудистых заболеваний [4,5].

Целью данного исследования было поиск оптимальных условий для эффективной водной экстракции полифенольных соединений из обезжиренного порошка виноградных косточек для получения экстракта с максимальным антиоксидантным потенциалом.

Материалы и методы. Порошок из виноградного жмыха (торговая марка Oleovita™, Орион, Украина) был изготовлен из свежих виноградных семян несброженной выжимки в промышленных условиях. В качестве сырья использовали смесь четырех сортов винограда в равных соотношениях по массе, выращенных в южных регионах Украины и Республики Молдова. Виноградные косточки, мягко подсушенные при температуре не более 60 °С, подвергались тщательной очистке (сепарации). В процессе холодного прессования получали жмых виноградных косточек в виде твердых пластин с дальнейшим его дроблением и тонким размолотом до тонкодисперсного порошка. Остаточное содержание жира в жмыхе, определенное методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, составило 8-9%. Обезжиривание порошка из виноградной косточки, как следует из хроматограмм, происходит в основном вследствие понижения концентрации линолевой кислоты.

В эксперименте использованы реактивы квалификации «ч.д.а» или «х.ч». Для экстракции применяли дистиллированную воду. Общий объем экспериментального образца составлял 10 г. Термостатирование образцов водных экстрактов проводили в термостате с точностью не хуже 0.2 °С.

Для определения общей антиоксидантной емкости ТАС (Total Antioxidant Capacity) использовался метод кулонометрического титрования электрогенерированным бромом [6]. Общее содержание полифенолов ТРС (Total Phenolic Content) определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Folin-Ciocalteu [7] с незначительными изменениями. В качестве референтного вещества использовали галловую кислоту, а полученные результаты пересчитывали в эквиваленте содержания галловой кислоты в единице массы сухого порошка (мг ГКЕ/г СП).

Для исследования влияния различных факторов на процесс экстракции была применена методология поверхности отклика как процедуры поиска условий, при которых оптимальное решение соответствует наилучшему отклику целевой функции [8]. При этом планирование эксперимента осуществляли в виде дробного факторного эксперимента с планом Вох–Behnken [9]. Последний следует отнести к планам второго порядка, в котором целевая функция Y описывается полиномом второй степени с учетом кросс-членов взаимного влияния факторов:

$$Y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum \beta_{ij} X_i X_j, \quad (1)$$

где $\beta_0, \beta_i, \beta_{ii}, \beta_{ij}$ – коэффициенты регрессии, X_i, X_j – факторы. Указанный план позволяет эффективно оценивать коэффициенты первого и второго порядка математической модели.

В качестве целевой функции рассматривали общую антиоксидантную емкость ТАС (Total Antioxidant Capacity) и величину общего содержания полифенолов ТРС (Total Phenolic Content). Поиск оптимальных условий соответствовал максимализации этих параметров как оптимальному решению.

Проведенный литературный обзор и предварительные исследования в рамках однофакторных моделей позволили осуществить выбор априорных факторов влияния на процесс экстракции и величины их изменений для процесса оптимизации. В качестве основных факторов были рассмотрены такие, как температура, время экстракции и соотношение объема

воды к массе порошка. Общий дизайн модели на трех уровнях изменения этих параметров приведен в табл. 1.

Таблица 1.

Модель для оптимизации получения водного экстракта

Независимая переменная	Обозначение	Уровни кодов		
		-1	0	1
Температура, °С	T	60	80	100
Время, мин	t	90	120	150
Отношение объема растворителя к массе сухого порошка	r	60	80	100

Статистический анализ моделей поверхностей отклика проводили с применением программного пакета Design-Expert version 11 and JMP v.5.1. Статистическую значимость результатов оценивали путем анализа дисперсии (ANOVA). Адекватность описания математической моделью экспериментальным данным оценивали исходя из величин соответствующих коэффициентов корреляции (R^2). Статистическую значимость каждого результата определяли на уровне вероятности 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение.

В табл. 2 приведены экспериментальные данные зависимости ТАС и ТРС водных экстрактов жмыха косточки винограда от изученных факторов.

Указанные экспериментальные данные были обработаны в рамках дисперсионного анализа (ANOVA) при использовании модели среднего, линейной, смешанной и квадратичной моделей. Анализ полученных расчетов показал, что наиболее адекватное описание экспериментальных величин ТАС и ТРС достигается в квадратичной модели. Данные результатов ANOVA для квадратичной модели приведены в табл. 3. Как видно из табл. 3, достигнута адекватность описания экспериментальных данных указанной моделью, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты корреляции между экспериментальными и предсказанными величинами, превышающие 0,9, величины критерия Фишера, а также разность между R^2 и $R^2_{adjusted}$.

В табл. 4 приведены коэффициенты квадратичной модели, описывающие зависимость ТАС и ТРС от трех изученных факторов. Анализ квадратичной модели в методологии поверхности отклика свидетельствует о том, что выбранные факторы, а именно температура, время и отношение массы порошка к массе растворителя оказывают влияние на экстракцию водой антиоксидантов и полифенольных веществ. Наиболее сильное влияние проявляется под воздействием температуры. В то же время имеем практически не изменяемую кривую на зависимости от времени после 130 минут. Влияние соотношения растворитель/порошок приводит к пологим кривым, для которых характерно увеличение ТАС с увеличением r и обратная тенденция для ТРС.

Таблица 2.

Экспериментальные данные зависимости ТАС и ТРС водных экстрактов

№	T, °С	t, мин	r	ТАС, мг ГКЭ/г	ТРС, мг ГКЭ/г
1	80	150	60	22,93	25,28
2	60	150	80	19,62	22,54
3	80	90	60	21,89	24,41
4	60	120	60	17,71	19,79
5	100	120	100	34,73	36,35
6	100	150	80	37,28	47,95
7	80	120	80	24,02	28,18
8	60	120	100	20,19	21,75
9	80	90	100	24,95	17,06
10	80	120	80	24,02	28,7
11	80	120	80	23,98	27,67
12	60	90	80	18,14	16,76
13	100	90	80	35,72	40,89
14	100	120	60	37,51	46,14
15	80	150	100	27,2	31,06

Таблица 3.

Данные дисперсионного анализа ANOVA для квадратичных моделей величин ТАС и ТРС водных экстрактов

	ТАС	ТРС
Std. Dev.	1,22	1,74
R^2	0,9891	0,9889
$R^2_{adjusted}$	0,9694	0,9688
$R^2_{predicted}$	0,8252	0,8271
Adeq Precision	20,7113	21,5168
CV, %	4,86	6,01

Полученные результаты были использованы для поиска условий, при которых оптимальное решение соответствует наилучшему отклику целевой функции, т.е. максимизации как отдельно взятых, так и комбинации величин ТАС и ТРС. Результаты оптимизации приведены в табл. 5.

Таблица 4.

Коэффициенты уравнения (1) для квадратичной модели, описывающей зависимость ТАС и ТРС от изученных факторов

	β_0	β_T	β_t	β_r	$\beta_{TT}10^3$	$\beta_{tt}10^4$	$\beta_{rr}10^4$	$\beta_{Tt}10^5$	$\beta_{tr}10^4$	$\beta_{Tr}10^3$
ТАС	26,2	-0,70	-0,07	0,23	8,7	2,17	1,01	3,29	5,04	3,28
ТРС	7,98	-0,99	-0,01	0,82	13,0	15,0	59,4	53,3	15,0	7,34

Таблица 5.

Оптимальные условия экстракции водой антиоксидантов и полифенолов из обезжиренного порошка жмыха винограда

	T, °C	t, мин	г	ТАС, мг ГКЭ/г	ТРС, мг ГКЭ/г	Коэффициент (Desirability)
ТАС	100	148	99	37,63		1,0000
ТРС	100	145	65		47,54	1,0000
ТАС+ТРС	100	147	77	37,29	47,01	0,9876

Для валидации полученной модели была сделана попытка предсказания величины ТАС водного экстракта вне диапазона изученных данных. Было экспериментально определена величина ТАС для экстракта при условиях: температура – 100 °C, время 120 минут и величина г – 120. Полученная величина в пределах 5 % процентов совпадает с теоретически рассчитанной, что является хорошим результатом.

Список литературы:

1. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 97. P. 55–74.
2. Guendez, R., Kallithraka, S. and Makris, D. P. et al. Determination of low molecular weight polyphenolic constituents in grape (*Vitis vinifera* sp.) seed extracts: Correlation with antiradical activity. Food Chem. 2005. V.89. P. 1-9.
3. Li L., Sun B. Grape and wine polymeric polyphenols: Their importance in enology // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2017. V. 8398. N. September. P. 1–17.
4. Leifert W.R., Abeywardena M.Y. Cardioprotective actions of grape polyphenols // Nutr. Res. 2008. V. 28. N. 11. P. 729–737.
5. Yilmaz, Y. and Toledo, R. T. Health aspects of functional grape seed constituents. Trends Food Sci Tech. 2004. V.15. P. 422-433.
6. Gubsky S. et al. Determination of total antioxidant capacity in marmalade and marshmallow // Eastern-European J. Enterp. Technol. 2016. V. 4. N. 11(82). P. 43–51.
7. Singleton V.L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent // Methods Enzymol. 1999. V. 299. N. 1974. P. 152–178.
8. Bezerra M.A. et al. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry // Talanta. 2008. V. 76. N. 5. P. 965–977.

9. Box G.E.P., Behnken D.W. Some New Three Level Designs for the Study of Quantitative Variables // Technometrics. 1960. V. 2. N. 4. P. 455–475.

УДК 615.1

Спичак И.В., Мурашко Ю.И., Васина В.Н.

**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ,
ПРИМЕНЯЕМОГО У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА РОССИЙСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ.**

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г.Белгород, Россия

Целью проводимого исследования является анализ ассортимента российского рынка лекарственного растительного сырья, применяемого у беременных женщин. Основной задачей стало определение основных тенденций формирования рынка лекарственного растительного сырья. Полученный результат служит информационной базой, возможной для использования медицинскими и фармацевтическими работниками, для назначений и рекомендаций к применению женщинам при беременности.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, лекарственные растения, беременные.

The purpose of the study was to analyze the assortment of the Russian market of medicinal plant raw materials used in pregnant women. The main task was to identify the main trends in the formation of the market of medicinal plant raw materials. The result obtained serves as an information base, which can be used by medical and pharmaceutical workers, for prescriptions and recommendations for use in women during pregnancy.

Key words: pharmaceutical market, medicinal plants, pregnant women.

Нормальное физиологическое течение беременности нередко осложняется рядом патологических состояний или заболеваний, поэтому возникает необходимость проведения корректирующей терапии. Однако прием целого ряда синтетических лекарственных средств нежелателен из-за их тератогенного действия на плод и отрицательного побочного влияния на организм матери [1]. В связи с этим большое значение в терапии беременных приобретают лекарственные растения и фитопрепараты, где принципиальными вопросами являются безопасность для организма плода и матери при длительном лечении и наличие множества эффектов от минимального количества средств [2].

В результате фармакоэпидемиологических исследований установлено, что от 9 до 48% беременных женщин используют препараты растительного происхождения [3]. В связи с этим актуальным является изучение тенденций формирования российского фармацевтического рынка ассортимента лекарственного растительного сырья (ЛРС), применяемого у беременных женщин.

Цель исследования: анализ ассортимента российского рынка лекарственного растительного сырья, применяемого у беременных женщин.

Материалы исследования: официальные источники информации о лекарственном растительном сырье: «Государственный реестр лекарственных средств» за 2011 – 2016 гг., Государственная фармакопея РФ XIII издание; справочная литература: Видаль «Лекарственные препараты в России» 2015 г., «Регистр лекарственных средств России» за 2015 г.

Методы исследования: контент-анализ, структурный, сравнительный, графический, ранжирования, сегментационный анализы.

Результаты исследования и их обсуждение.

Для реализации поставленной цели разработана концепция исследования, включающая 4 этапа: изучение ЛРС представленного в ГФ XIII издания; определение ЛРС возможно для применения у беременных женщин; структурный анализ ЛРС по фармакологическому признаку; сегментационный анализ ЛРС.

На первом этапе, проанализирована Государственная фармакопея XIII издания на наличие в ней ЛРС. Всего выявлено 55 растений.