

УДК 615.451.233.018

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МАСЛА СЕМЯН ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО И ВОЗМОЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

¹Морозов Ю.А., ¹Макиева М.С., ¹Правдюк М.Ф., ¹Морозов В.А., ²Морозова Е.В.

¹ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, e-mail: moroz52@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России», Владикавказ, e-mail: maychelo@mail.ru

Проведены экспериментальные исследования, посвященные оценке качества предоставленного масла семян лимонника китайского по таким показателям, как описание, подлинность, показатель преломления, плотность, кислотное число, число омылений и количественное содержание лигнанов в пересчете на схизандрол А. Авторами показано, что по всем изучаемым показателям качества масло семян лимонника китайского отвечает требованиям нормативной документации, с помощью спектрофотометрического метода определено количественное содержание лигнанов в пересчете на схизандрол А, что составило $0,1003 \pm 0,0015\%$. Качественный состав основных лигнанов в масле семян лимонника китайского подтвержден с использованием хромато-масс-спектрографа, и показано наличие в исследуемом масле семян лимонника китайского схизандрина, γ – схизандрина и гомизина А. Изучаемое масло лимонника китайского, таким образом, может использоваться в качестве основного действующего начала в дальнейших исследованиях по разработке таблетированных лекарственных форм тонизирующего действия.

Ключевые слова: масло семян лимонника китайского, показатели качества, схизандрин

QUALITY ASSESSMENT OF OIL SEEDS AND OPPORTUNITY SCHIZANDRA CHINENSIS CREATION ON ITS BASIS TABLETED DOSAGE FORM

¹Morozov Yu.A., ¹Makieva M.S., ¹Pravdyuk M.F., ¹Morozov V.A., ²Morozova E.V.

¹North Ossetian State University after K.L.Khetagurov, Vladikavkaz, e-mail: moroz52@yandex.ru;

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: maychelo@mail.ru

The researches devoted to an assessment of quality of provided oil of seeds of a Schisandra chinensis on such indicators as the description, authenticity, refraction indicator, density, acid number, number of saponifications and the quantitative contents of lignans in terms of schisandrins are conducted. By authors it is shown that on all studied indicators of quality oil of seeds of a Schisandra chinensis meets the requirements of standard documentation, the quantitative contents is defined by a spectrophotometric method of lignans in terms of schisandrins that made $0,1003 \pm 0,0015\%$. The qualitative structure of the main of lignans in oil of seeds of a Schisandra chinensis is confirmed with use gas chromatography-mass spectrograph and existence in studied oil of seeds of a Schisandra chinensis schisandrins, γ – schisandrins and gomizins A is shown. Studied oil of a Schisandra chinensis, thus, can be used as the main operating beginning in further researches on development of tableted medicinal forms of toning action.

Keywords: Schisandra chinensis seed oil, quality, schisandrins

В настоящее время при использовании средств фитотерапии и фитореабилитации можно гарантированно помочь сбереечь и приумножить здоровье и талант спортсмена для достижения высоких спортивных результатов и полноценной дальнейшей жизни. Применение лекарственных растений в оздоровительной и спортивной практике очень часто предпочтительней применения синтетических лекарственных препаратов, поскольку они реже вызывают побочные эффекты [5].

Лимонник китайский (лимонное дерево, красный виноград Максимовича) – *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill – относится к семейству лимонниковые – Schizandraceae. Лимонник китайский – многолетняя однодомная (раздельнополая), деревянистая, листопадная. Вьющаяся лиана с длинным (8 – 10 м) и толстым (2 – 4 см) стеблем.

Произрастает в Северном и Центральном Китае, большей части Японии, на полуострове Корея, в СНГ распространен в приморском крае, на юге Хабаровского края и Сахалинской области, на юге-западе Амурской области. Плоды лимонника китайского хорошо известны как в восточной, так и в российской традиционной народной и современной научной медицине. Это одно из наиболее эффективных стимулирующих и тонизирующих средств растительного происхождения. У здоровых людей (например, у спортсменов, летчиков-испытателей, подводников, операторов) при усталости и/или физических нагрузках лекарственные препараты лимонника увеличивают мышечную силу и предупреждают чувство усталости, при этом испытываемые меньше теряют в весе и испытывают меньшую потребность во сне. По этим показателям лимонник ки-

тайский оказался более эффективным, чем такие известные стимуляторы, как родиола розовая, элеутерококк и женьшень.

В работе А.Н. Шикова с соавторами [10] на основании обзора литературных данных, преимущественно иностранных исследователей, приводятся сведения о широком спектре фармакологической активности данного вида лекарственного растительного сырья. Так, отмечено положительное влияние лимонника на мужскую потенцию и женское либидо; лекарственные препараты лимонника китайского усиливают остроту зрения, особенно ночного, улучшают память и интеллектуальную активность; оказывают антигипоксическое действие; отмечены также транквилизирующие и антидепрессивные свойства лимонника, что позволяет использовать для коррекции невротических расстройств; у схизандринов и гомизинов, входящих в состав лимонника, выявлено сильное гепатопротекторное, антиоксидантное действие, кроме того, эти вещества оказывают многоплановый антиоксидантный эффект. Среди ценных фармакологических свойств лимонника приводятся его иммуностимулирующая активность и противовирусные свойства. Кроме того, лекарственные препараты лимонника китайского не обладают кумулятивным действием и практически лишены побочных эффектов.

Анализируя научные работы российских исследователей, посвященные разработке лекарственных препаратов на основе лимонника китайского за последние 10 лет, следует по праву отметить труды таких авторов, как А.И. Зиновьева (2003 г.), А.С. Степанова (2004 г.), А.М. Власова (2006 г.) и Ф.Ш. Сатдарова (2009 г.) [1, 4, 8, 9].

Однако, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, в настоящее время лекарственные препараты лимонника китайского выпускаются только в виде настоек. Ассортимент биологически активных добавок к пище, как правило, многокомпонентных, содержащих экстракт лимонника китайского, значительно больше. Среди них преобладают препараты для перорального применения (таблетки, капсулы, гранулы, сиропы) [2].

В 2000 году Минздравом России в качестве лекарственного средства был зарегистрирован отечественный препарат «Ликол», представляющий собой стандартизованное масло лимонника в мягких желатиновых капсулах. Согласно результатам исследований, «Ликол» обладает гепатопротекторной, антиоксидантной, антигипоксической, иммуностимулирующей активностью

и превосходит по эффективности настойку лимонника. В настоящее время препарат не зарегистрирован, так как не прошел процедуру перерегистрации, и в данный момент не применяется.

Сотрудниками предприятия ООО «Камелия НПП» разработан способ получения масляного экстракта лимонника из семян лимонника китайского, основанный на предварительном смачивании сырья этиловым спиртом и экстракции семян соевым маслом. Полученный экстракт содержит набор биологически активных веществ различной природы, в том числе сумму лигнанов с доминированием схизандрола А, жирные кислоты, входящие в состав жирного масла семян, флавоноиды и терпеноиды, входящие в состав эфирного масла. На способ получения масляного экстракта подана авторская заявка и получено положительное решение [3].

В работе [7] нами показаны результаты исследования, подтверждающие способность использовать масло семян лимонника китайского в качестве основного действующего компонента оригинальных косметических форм – салфеток.

В настоящее время на базе инновационно-технологического центра «Фармация», образованного при фармацевтическом факультете ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова», планируется разработка составов и технологии оригинальных, в том числе и пероральных таблетированных, лекарственных форм на основе масла лимонника китайского [6].

Преимущества масляной формы препарата перед спиртовой связаны с ее лучшей усвояемостью. Спиртовые растворы липофильных соединений, в частности, лигнаны лимонника китайского, при попадании в желудок немедленно выпадают в осадок, тогда как масляные растворы быстро всасываются в кишечнике, после чего включаются в метаболические процессы. Как известно, метаболизм схизандринов и гомизинов лимонника китайского в печени включает реакции деметилирования, которые приводят к образованию соединений с исключительно высокой антиоксидантной и антирадикальной активностью, что объясняет гепатопротекторные, антиоксидантные, антимутагенные и антиканцерогенные свойства лимонника и его компонентов [10].

Поэтому основной целью настоящей работы является исследование оценки качества масла лимонника китайского как основного действующего компонента разрабатываемых таблетированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследований

При оценке качества масла семян лимонника китайского по таким показателям качества, как описание, подлинность, показатель преломления, плотность, кислотное число и число омылений, использовались методики, приведенные в Государственных фармакопеях 11 и 12 издания.

Используемые материалы: масло семян лимонника китайского (ООО «Лимонник», г. Владивосток), серная кислота (ООО «Сигма-Тек», г. Химки), соляная кислота (ОАО «Уральский завод химических реактивов», г. Верхняя Пышма), калия гидроксид, (ЗАО «НПО Экрос», г. Санкт-Петербург), натрия гидроксид (ОАО «Уральский завод химических реактивов», г. Верхняя Пышма), спирт этиловый ректифицированный 95% (ЗАО «Брынцалов-А»), эфир диэтиловый (ООО «Кузбассоргхим», г. Кемерово), фенолфталеин (ЗАО «НПО Экрос», г. Санкт-Петербург), стандартный образец схизандрола А (ChromaDex®, США), n-гексан (х.ч., ЗАО «Экос-1», г. Москва).

Для определения показателя преломления использовался рефрактометр ИРФ 454Б2 м (КОМЗ, Россия, г. Казань).

Количественное содержание суммы флавонолигнанов определяли в пересчете на схизандрол А с использованием спектрофотометрического метода, предложенного Е.А. Жукович с соавторами в работе [3].

Согласно описанной в литературе методике 50 мл масла семян лимонника китайского трижды обрабатывали спиртом этиловым 20% (порциями по 30 мл), водно-спиртовые извлечения объединяли, обезжиривали 50 мл n-гексана в делительной воронке и отгоняли растворитель под вакуумом (ИР-1МЗ, ОАО «Химлаборприбор», Россия, г. Клин).

Сухой остаток растворяли в 50 мл спирта этилового 96%, фильтровали через бумажный фильтр марки «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 250 мл, промывая фильтр спиртом этиловым 96%, и доводили до метки тем же растворителем (раствор А).

5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки спиртом этиловым 96% (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряли на спектрофотометре марки ПЭ-5400УФ (ООО «Экохим», Россия, г. Санкт-Петербург) при длине волны 220 нм, используя в качестве раствора сравнения спирт этиловый 96%. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора схизандрола А.

Содержание суммы лигнанов рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_{cm} \cdot 10 \cdot 100 \cdot 250}{A_{cm} \cdot a \cdot 50 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 5} = \frac{A_x \cdot a_{cm} \cdot 80}{A_{cm}}$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого образца; A_{cm} – оптическая плотность стандартного образца схизандрола А;

a_{cm} – навеска стандартного образца схизандрола А, г; a – навеска препарата, мл.

Примечание: Приготовление раствора стандартного образца. Около 0,001 г (точная навеска) схизандрола А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 96%, перемешивали и доводили до метки тем же растворителем. 10 мл полученного раствора помещали в мерную

колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки спиртом этиловым 96%. Все опыты проводили в 6 повторностях, результаты проведенных экспериментов статистически обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью 0,95.

Качественный состав основных лигнанов в масле семян лимонника китайского подтверждали с использованием квадрупольного хромато-масс-спектрографа фирмы «Agilent Technology» 6850 с кварцевой капиллярной колонкой HP - 5MS (30 м x 0,25 мм) с неподвижной фазой 5% фенил-метил силоксан (толщина пленки неподвижной фазы 0,25 мкм). Газ-носитель: гелий, расход через колонку постоянный – 1 мл/мин; температурный режим колонки: от 80 градусов – 180 градусов по Цельсию в течение 20 мин; от 180 градусов – 265 градусов по Цельсию в течение 10 минут; от 265 градусов – 290 градусов по Цельсию в течение 20 минут; испаритель: режим без деления потока, продувка 50 мл/мин 0,5 мин, температура 250 градусов по Цельсию, объем вводимой пробы 1 мкл; температура интерфейса детектора 290 градусов по Цельсию. Детектор: масс-спектрометрический квадрупольный MSD 5975, тип ионизации: электронный удар (70 эв), температура ионного источника – 230 градусов по Цельсию, масс – фильтра – 150 градусов по Цельсию. Наблюдаемый диапазон m/z 30 - 500. Идентификацию исследуемых веществ проводили по временам удерживания, которые соответствовали временам удерживания их стандартных образцов, а также с помощью библиотек масс-спектров NIST08.L и PMW_TOXR.L, применяя систему обработки хромато-масс-спектральной информации AMDIS со значениями m/z.

Результаты исследований и их обсуждение

Основные результаты проведенного нами экспериментального исследования по установлению качественных и количественных показателей масла семян лимонника китайского приведены в таблице.

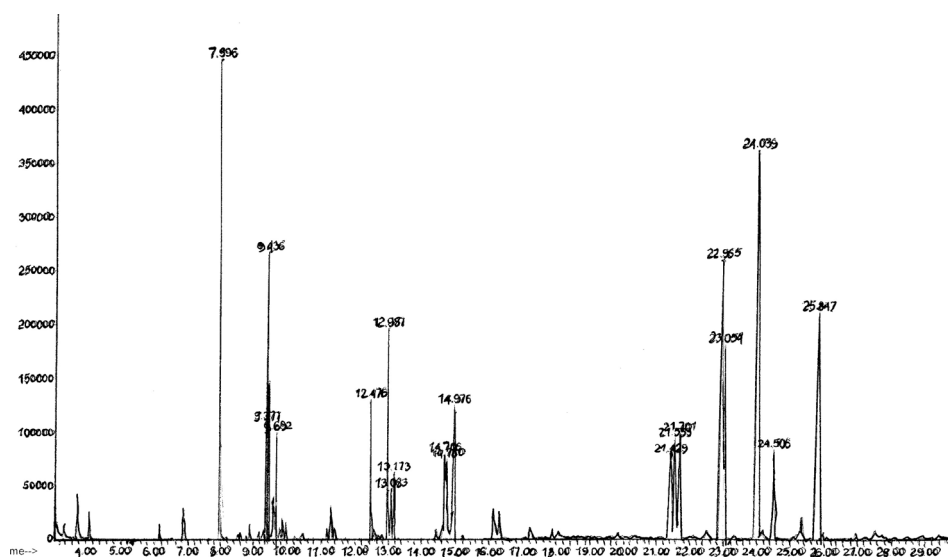
Как видно из данных таблицы, полученные экспериментальные результаты исследования свидетельствуют о том, что по всем изучаемым показателям качества масла семян лимонника китайского отвечает требованиям нормативной документации; относительная погрешность определения лигнанов в пересчете на схизандрол А не превышает $\pm 1,49\%$, свидетельствуя о том, что результаты не отягощены систематической ошибкой.

Далее с помощью метода хромато-масс-спектрометрии устанавливали структуры лигнанов по масс-спектрам с помощью компьютерной базы данных. Результаты наличия основных биологически активных соединений – лигнанов – приведены на рисунке. По оси ординат отложена интенсивность пика в компьютерных единицах; по оси абсцисс – время хроматографического удерживания вещества пика. Точное время показано в вершине пика.

Результаты качественного и количественного изучения
масла семян лимонника китайского

Показатель	Нормы качества	Результаты эксперимента
Описание	Прозрачная маслянистая жидкость желтого цвета с характерным запахом и вкусом	Прозрачная маслянистая жидкость желтого цвета с характерным запахом и вкусом
Подлинность	Качественная реакция с кислотой серной концентрированной (лигнаны)	Появление коричневато-красной окраски
Показатель преломления	1,498 – 1,5031	1,5002 ± 0,0021
Плотность	0,962 – 0,984 г/см ³	0,965 ± 0,002 г/см ³
Кислотное число	не более 12 мгКОН/г	11,36 ± 0,54 мгКОН/г
Число омыления	от 94 до 110 мгКОН/г	97,33 ± 0,83 мгКОН/г
Испытание на чистоту	В соответствии с методикой, приведенной в ВФС 42-3424-99, пламя горелки не должно окрашиваться в зеленый цвет (отсутствие дифтордихлорметана)	Не окрашивается
Количественное содержание суммы лигнанов в пересчете на схизандрин	—*	0,1003 ± 0,0015 % (ε = ± 1,49 %)

Примечание: * данный показатель для масла семян лимонника китайского отсутствует в существующей нормативной документации, в литературе встречаются противоречивые данные о содержании в исследуемой субстанции лигнанов в пересчете на схизандрин: в работе [3] – 0,08 – 0,11 %, в работе [10] – 5,40 %.



Хроматограмма образца масла семян лимонника китайского

Из данных рисунка и сведений компьютерной базы данных видно, что пик со временем удерживания 22,965 соответствует гомизину А, 24,039 и 25,847 – схизандрину и γ-схизандрину соответственно.

Заключение

Таким образом, изучаемое нами масло семян лимонника китайского отвечает предъявляемым существующей норматив-

ной документацией требованиям и может быть использовано в качестве основного действующего начала при разработке новых, в том числе таблетированных, лекарственных форм тонизирующего действия.

Список литературы

1. Власов А.М. Разработка методов анализа индикаторных компонентов в фиточаях и биологически активных добавках на их основе: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – М., 2006. – 24 с.

2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. (1 файл). – М., 2014. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (дата обращения 12.05.14).

3. Жукович Е.Н., Семенова М.Ю., Шарикова Л.А., Прибыткова Т.Ф., С.Ю. Бокарева, Коровина Л.М. // Хим. – фармацевт. журн. – 2008. – Т. 42, № 3. – С. 28–31.

4. Зиновьев, А.И. Разработка и стандартизация адаптивного средства и биологически активной добавки на основе растительной композиции: дис. ... канд. фармацевт. наук. – Улан – Удэ, 2003. – 157 с.

5. Корсун В.Ф., Корсун Е.В. Растительное средство «Корфит» в предстартовом периоде подготовки биатлонистов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 58–59.

6. Морозов В.А., Морозов Ю.А., Морозов Е.В. // Практико-ориентированный подход в организации учебного процесса студентов и интернов фармацевтического факультета Северо – Осетинского государственного университета // Экономические и гуманитарные исследования регионов. – 2012. – №4. – С. 40–43.

7. Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф., Макиева М.С., Морозов В.А., Морозова Е.В. К возможности использования продуктов комплексной переработки семян лимонника китайского в космецевтических препаратах // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11, Ч. 6. – С. 1492–1494.

8. Сатдарова Ф.Ш. Исследования по стандартизации и созданию лекарственных средств на основе плодов и семян лимонника китайского [Schizandra chinensis (Turcz.)Baill.]: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – Курск, 2009. – 24 с.

9. Степанов А.С. Стандартизация сырья и препаратов элеутерококка колючего и лимонника китайского: дис. канд. фармацевт. наук. – Пермь, 2004. – 151 с.

10. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. – М.: Издат. дом «Русский врач», 2004. – 264 с.

References

1. Vlasov A.M. Razrabotka metodov analiza indikatornykh komponentov v fitochayah i biologicheski aktivnykh dobavkakh na ih osnove: Avtoref. dis. ... kand. farmac. nauk. – М., 2006. – 24 p.

2. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Jelektronnyj resurs]. – Jelektron. dan. (1 fajl). – М., 2014. – Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (data obrashhenija 12.05.14).

3. Zhukovich E.N., Semenova M.Ju., Sharikova L.A., Pribytkova T.F., S.Ju. Bokareva, Korovina L.M. // Him. – farmac. zhurn. – 2008. – Т. 42, no. 3. – pp. 28–31.

4. Zinov'ev, A.I. Razrabotka i standartizacija adaptivnogo sredstva i biologicheski aktivnoj dobavki na osnove rastitel'noj kompozicii: dis. ... kand. farmac. nauk. – Ulan – Udje, 2003. – 157 p.

5. Korsun V.F., Korsun E.V. Rastitel'noe sredstvo «Korfit» v predstartovom periode podgotovki biatlonistov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2012. – Т. 7, no. 5. – pp. 58–59.

6. Morozov V.A., Morozov Ju.A., Morozov E.V. // Praktiko – orientirovannyj podhod v organizacii uchebnogo processa studentov i internov farmaceuticheskogo fakulteta Severo – Osetinskogo gosudarstvennogo universiteta. – Jekonomicheskie i gumanitarnye issledovanija regionov. – 2012, no. 4. – pp. 40–43.

7. Morozov Ju.A., Stepanova Je.F., Makieva M.S., Morozov V.A., Morozova E.V. K vozmozhnosti ispol'zovanija produktov kompleksnoj pererabotki semjan limonnika kitajskogo v kosmecevticheskikh preparatah // «Fundamental'nye issledovanija». – 2012. – no. 11, Ch. 6. – pp. 1492–1494.

8. Satdarova F.Sh. Issledovanija po standartizacii i sozdaniju lekarstvennyh sredstv na osnove plodov i semjan limonnika kitajskogo [Schizandra chinensis (Turcz.)Baill.]: Avtoref. dis. ... kand. farmac. nauk. – Kursk, 2009. – 24 p.

9. Stepanov A.S. Standartizacija syr'ja i preparatov jeleuterokokka koljuhego i limonnika kitajskogo: dis. ... kand. farmac. nauk. – Perm', 2004. – 151 p.

10. Shikov A.N., Makarov V.G., Ryzhenkov V.E. Rastitel'nye masla i masljanye jekstrakty: tehnologija, standartizacija, svojstva. – М.: Izdatel'skij dom «Russkij vrach», 2004. – 264 p.

Рецензенты:

Шикова Ю.В., д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Уфа;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.