

ФЕРМЕНТАЦИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.С. Терёшина, докт. фарм. наук, **И.А. Самылина**, член-корр. РАМН, докт. фарм. наук, профессор, **З.П. Костенникова**, докт. фарм. наук, профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: teryoshinan@mail.ru

Рассматриваются перспективы использования ферментации при производстве лекарственных препаратов, а также фармакологические особенности этих препаратов. Особое внимание уделено специфике получения настоек гомеопатических матричных ферментированных.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, ферментация, фармакологическая активность, настойки гомеопатические матричные ферментированные, получение.

Ферментация представляет собой биохимический процесс, при котором органические вещества разлагаются под действием ферментов с выделением химической энергии. Процесс катализируется при помощи энзимов [5]. Ферментация широко применяется в пищевой промышленности. Ферментированные продукты лучше сохраняются и, как показали исследования, содержат, помимо питательных веществ, антибактериальные и противовирусные соединения. Есть данные, что подобные продукты могут препятствовать развитию раковых заболеваний. Так, в настоящее время популярны ферментированные продукты из сои (например, пасты «мисо» и «темпе»; первая используется в традиционной японской кухне). Установлено, что у женщин, регулярно употребляющих эти продукты, существенно снижается риск заболевания раком молочной железы [6, 9, 14].

В последние годы возросло число лекарственных препаратов, полученных с использованием ферментированного сырья. В табл. 1 приводится перечень таких лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Установлено, что при ферментации лекарственного растительного сырья (ЛРС) происходят изменения в составе биологически активных веществ (БАВ), например клетчатки, гликозидов, флавоноидов и т.д. [1,2]. Ферментация сырья часто используется для увеличения выхода одних групп БАВ или для устранения других нежелательных соединений. При ферментации гликозидов происходит деструкция с образованием свободного агликона, например

у корней горечавки желтой. У некоторых видов ЛРС после ферментации увеличивается выход эфирного масла (корневища ириса, корневища и корни пиона, корни хрена). Из свежих корней колюрии после ферментации увеличивается выход эфирного масла до 1,5% за счет образования эвгенола, а при ферментативном расщеплении гликозидов амигдалина, миндалонитрила или пруназина – в растениях косточковых плодовых пород образуется бензойный альдегид [1].

Другим примером служит получение дигитоксина из листьев наперстянки шерстистой. Предварительная ферментация листьев увеличивает выход дигитоксина в 4 раза. С этой целью измельченные листья наперстянки замачивают в воде, имеющей температуру 37–40°C, и оставляют при этой температуре на 40–48 ч. [9].

Ферментативные превращения флавоноидов наблюдаются в ходе некоторых технологических процессов, в частности при ферментации чая, производстве соков и пива. В обзоре Е.М. Червяковского и сотр. [10] рассмотрены основные закономерности, наблюдающиеся при ферментативных реакциях окисления или восстановления флавоноидов. В результате этих процессов у природных фенольных соединений проявляются более разнообразные виды биологической активности. Так, в эксперименте показано, что хиноны и хинонметиды, стабильные продукты автоокисления полифенолов, а также ряд короткоживущих интермедиатов обладают высокой противоопухолевой активностью.

Известно, что при проявлении дополнительной фармакологической активности достигается снижение токсичности. Например, биологические эффекты чистотела обусловлены содержащимися в нем алкалоидами, органическими и минеральными веществами. Эмпирические данные свидетельствуют о высокой эффективности наружного применения сока чистотела при полипах, папилломах и других доброкачественных опухолях, но водные или спиртовые растворы его таким эффектом не обладают. Парентеральное использование чистотела

тела в онкологии в связи с высокой токсичностью и слабо выраженным иммуномодулирующим действием считается бесперспективным. Однако препараты чистотела, изготовленные с применением ферментации, показали лизирующую активность на некоторые злокачественные опухоли. На основе ферментированного сырья чистотела разработаны несколько препаратов для лечения онкологических больных: Блостофаг (Россия), Амитолин (Украина), Украин (Австралия, Канада, США, Австрия). При внутримышечном введении этих препаратов отмечается отсутствие токсического действия, даже при многократном превышении рекомендуемых дозировок [8, 11, 12].

Получение гомеопатических препаратов с использованием ферментации, в частности гомеопатических матричных настоек и препаратов на их основе весьма перспективно. Так, специалисты немецкой гомеопатической фирмы «WALA Heilmittel GmbH» предложили применять ферментацию для приготовления настоек гомеопатических. Лекарственные средства на основе растений производят с учетом природных ритмов (свет – тьма, тепло – холод, статика – динамика), в гармонии, с которыми растут лекарственные растения. Основываясь на ритмах «тепло – зола – свет – зола», разработана технология производства настоек матричных ферментированных [3]. В Гомеопатической фармакопее Германии (ГФГ) описано 15 методов получения ферментированных настоек [13]. В Государственную фармакопею РФ XII издания также планируется включение ОФС «Настойки гомеопатические матричные ферментированные», разработанной в НИИ Фармации Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Методы получения ферментированных настоек гармонизированы с методами, введенными в ГФГ.

Для получения настоек гомеопатических матричных ферментированных (НГМф) используют водную экстракцию свежего или высушенного растительного сырья с ферментацией. Процесс ферментации проводится в присутствии вспомогательных веществ – воды, меда, лактозы, свежеприготовленной молочной сыворотки. Для разных методов используются различные вспомогательные вещества, их комбинации и соотношения. Присутствие меда, лактозы или молочной сыворотки позволяет проводить как молочнокислое, так и спиртовое брожение, при этом образуются этиловый спирт, кислота молочная и другие соединения. В процессе приготовления НГМф консервируются естественным способом, без добавления этилового спирта. Кислая среда (рН 3,0 – 5,0), которая образуется в результате ферментации, создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов. При повышении величины рН лактобактерии быстро размножаются, образуя молочную кислоту и вытесняя другие микроорганизмы. Асептические условия создаются при соблюдении температурного режима, величины рН, продолжительности мацерации и режима перемешивания.

НГМф получают по особой технологии, которая зависит от используемого сырья, вспомогательных веществ и условий проведения процесса. Существует

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ, ПОЛУЧАЕМЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЕРМЕНТАЦИИ

Наименование	Состав, способ получения	Показания к применению
Полифит-М	Многоступенчатая ферментация на растительном масле свежих растений: шиповника, грецкого ореха, солодки голой, василистника малого, чабреца, вероники лекарственной широколистной, хвоща полевого, череды трехраздельной и др.	Общеукрепляющее средство, оказывающее положительное влияние на иммунную систему
Травиата	Трава горца птичьего, листья березы, листья толокнянки, плодоножки вишни, листья земляники ферментированные, чай зеленый ферментированный, листья черной смородины, листья мяты перечной	Травяной чай для почек
Цернилтон	Микробиологически ферментированный экстракт пыльцы растений: рожь, пшеница, тимopheвка луговая	Средство лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы
Рекицен-РД	Пшеничные отруби, ферментированные штаммом винных дрожжей	Профилактика и диетическое лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, ожирения и атеросклероза
Авемар	Продукт ферментации зародышей пшеницы с использованием специальных дрожжей для выпечки	Поддерживающая терапия онкологических больных во время и после операции, радиотерапии, гемотерапии и иммунотерапии
Блостофаг	Препарат из ферментированных при определенных условиях (температура, влажность, анаэробная среда и др.) свежесобранных листьев и стеблей чистотела	Опухоли различной локализации и генеза

ют 2 принципиально разные технологии производства НГМф. По 1-му способу все компоненты настоек, т.е. ЛРС и необходимые вспомогательные вещества (в зависимости от метода) одновременно смешивают и затем настаивают. Этим способом пользуются, когда готовят настойки по методам 1.1–1.5 и 3.1–3.5 (табл. 2). По 2-му способу все компоненты настойки делят на 7 частей, настаивание проводят последовательно – сначала 1-ю часть, затем к полученному мацерату прибавляют 2-ю часть компонентов, настаивают и т.д. Для настаивания ЛРС используют грубокерамические или стеклянные сосуды. При получении НГМф проводят настаивание с ферментацией, причем во всех методах чередуют нагревание при температуре 37°C и охлаждение утром и вечером в течение 2 ч в смеси воды со льдом (при температуре не выше 4°C). Перед процедурой охлаждения настаиваемую смесь тщательно перемешивают. Температурный режим поддерживают с помощью термостатов. Для настоек используют тщательно измельченное сырье. Отличительная особенность приготовления НГМф – прибавление золы, полученной из шрота ЛРС.

1-й способ применяется для получения ферментированных настоек по методам 1 и 2. Используют свежее ЛРС, различие в методах состоит лишь в составе вспомогательных компонентов (см. табл. 2). Измельченное свежее сырье смешивают с медом, лактозой и водой (методы 1.1–1.5), или водой и молочной сывороткой или только молочной сывороткой (методы 3.1–3.5). Измеряют величину рН и настаивают при нагревании в течение 3,5 сут. Ежедневно, утром и вечером, определяют величину рН мацерата и охлаждают в течение 2 ч. Если величина рН снижается, мацерат помещают в условия комнатной температуры. По истечении 3,5 сут, во время очередного охлаждения, ЛРС отжимают и высушивают на воздухе. Часть сырья помещают в фарфоровый тигель и сжигают при температуре около 700°C до получения золы. Извлечение выдерживают при тех же условиях еще 3,5 дня, после чего смешивают с золой (из расчета 0,05 г золы на 100 мл), помещают в прохладное (12–15°C) и защищенное от света место и настаивают в течение 6 мес; затем осадок удаляют.

2-й способ применяется для получения ферментированных настоек по методам 2 и 4. По методу 2 используется свежее или высушенное сырье в смеси с водой и медом, по методу 4 – только высушенное сырье в смеси с водой и молочной сывороткой (табл. 3). Компоненты для получения настойки (растительное сырье и вспомогательные вещества) делят соответственно на 7 частей. Утром смешивают первые части сырья и вспомогательных компонентов и настаивают при нагревании. Вечером смесь охлаждают. Затем смесь снова выдерживают при нагревании. Утром (через 24 ч) 1-ю часть сырья отделяют, отжимают и полученный мацерат смешивают со следующими 1/7 частями сырья и вспомогательных веществ. Далее аналогично настаивают следующие порции смеси. Таким же образом обрабатывают оставшиеся 5 частей ЛРС и вспомогательных веществ. Извлечение, полученное после обработки последней части компонентов, оставляют для настаивания в течение не менее 2–3 ч и затем фильтруют. Фильтрат, как правило, мутный. Отжатое растительное сырье высушивают на воздухе, небольшую часть сжигают в фарфоровом или кварцевом тигле при температуре 700°C для последующего озоления. Затем полученное извлечение смешивают с золой в соотношении 0,05 г золы на 100 мл извлечения. Смесь помещают в прохладное

Таблица 2

**КОЛИЧЕСТВА (В ВЕСОВЫХ ЧАСТЯХ)
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПО МЕТОДАМ 1 И 3**

№ метода	ЛРС	Мед	Лактоза	Вода	Молочная сыворотка
1.1	100	0,75	0,75	50	–
1.2	100	0,75	0,75	75	–
1.3	100	0,75	0,75	125	–
1.4	100	0,75	0,75	200	–
1.5	100	0,75	0,75	275	–
3.1	100	–	–	Не добавляют	50
3.2	100	–	–	25	50
3.3	100	–	–	75	50
3.4	100	–	–	110	15
3.5	100	–	–	225	50

Таблица 3

**КОЛИЧЕСТВА (В ВЕСОВЫХ ЧАСТЯХ)
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПО МЕТОДАМ 2 И 4**

№ метода	ЛРС	Мед	Вода	Молочная сыворотка
2.1	100 (свежее)	0,75	500	–
2.2	100 (высушенное)	0,75	500	–
4	100 (высушенное)	–	300	200

(12–15°C), защищенное от света место. Настаивают не менее 6 мес, осадок удаляют.

Таким образом, НГМФ во всех способах готовят методом мацерации в течение 7 дней, настаивая при температуре 37±0,5°C и охлаждая до восхода солнца и после заката при температуре 4°C, перемешивая и проводя озоление.

Кроме описанных методов, по 2-му способу получают настойки из свежего ЛРС; при этом в качестве вспомогательных компонентов используется тонко измельченный природный минерал гематит, содержащий не менее 90 % Fe₂O₃, или цинк [13].

НГМФ качественно отличаются по составу БАВ от спиртовых настоек. В присутствии этилового спирта происходит коагуляция коллоидных веществ, некоторые действующие вещества консервируются, а некоторые распадаются на более простые. А при приготовлении НГМФ, как было показано выше, многие группы БАВ, претерпевают изменения, что естественно сказывается на биологической активности этих препаратов. В этом отношении НГМФ имеет заметные преимущества перед спиртовыми настойками [4].

Таким образом, ферментация имеет не только многовековую историю применения для получения продуктов питания, но является перспективным и современным методом получения лекарственных препаратов, в том числе гомеопатических.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев Б., Никонов В. Теоретические основы технологии ароматизированных вин. // Режим доступа: http://www.ovine.ru/aromatic_vine/theory.htm.
2. Васильева И.С., Пасешниченко В.А. Стероидные гликозиды растений и культуры клеток диоскореи, их метаболизм и биологическая активность // Успехи биологической химии. – 2000. – Т. 40. – С. 153–203.

3. Волжанова М.И., Байльман Р.А., Суслина С.Н. Теоретические и практические аспекты антропософской фармации // Гомеопатический ежегодник. – М.: ВАЛАНГ, 2009. – С. 133–139.

4. Волжанова М.И., Байльман Р.А., Суслина С.Н. К вопросу о стандартизации настоек гомеопатических матричных ферментированных. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009, №1. – С. 40–46.

5. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. – М: Мир, 2000. – 460 с.

6. Мартынова Т. Ферментация продуктов. – 8 ноября 2009. // Режим доступа: <http://www.allwomens.ru/1848-fermentaciya-produktov.html>.

7. Моисеева Ю.А. Исследование и разработка ферментированных фитонапитков из сыворотки с использованием Melissa лекарственной. // Дис. ... канд. техн. наук : 05.18.04 Кемерово, 2006. – 155с.

8. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком. – М.: Арнебия, 2000.

9. Технология препаратов сердечных гликозидов, дигитоксин, целанид, дигоксин. // Режим доступа: http://farmast.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=308. a.

10. Червяковский Е.М., Курченко В.П., Костюк В.А. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов // Труды Белорусского государственного университета. Серия: Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем – 2009. – Т 4. – Ч. 1. – С. 9–26.

11. Чичерин И.Ю., Кулемин Л.М. Хронические отравления // Режим доступа: <http://www.roman.by/r-98691.html>.

12. Boros L.G., Nichelatti M., Shoenfeld Y. Fermented wheat germ extract (Avenar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases // Journal: Annals of the New York Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 1051. – P. 529–542.

13. Homöopathisches Arzneibuch. – 2005, 2006, 2007.

14. Steinkraus K.H. Handbook of Indigenous Fermented Food. Second Edition. – New York, NY: Marcel Dekker Inc. – 1996. – P. 493–496.

SUMMARY

DRUG FERMENTATION AND PREPARATION

N.S. Tereshina, PhD; Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences Professor I.A. Samylna, PhD; Professor Z.P. Kostennikova, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers prospects for fermentation used in the manufacture of drugs and their pharmacological features. Particular attention is laid on the specificity of preparation of fermented homeopathic matrix tinctures.

Key words: medicinal plant raw material, fermentation, pharmacological activity, fermented homeopathic matrix tinctures, preparation.