

Модель стабилизации субстанций каротиноидов

Курегян Анна Гургеновна

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Ф.Б.У ВО ВолгГМУ Минздрава России
Адрес: 3573352, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д 11
E-mail: Kooreguan@mail.ru*

Степанова Элеонора Федоровна

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Ф.Б.У ВО ВолгГМУ Минздрава России
Адрес: 3573352, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д 11
E-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

Печинский Станислав Витальевич,

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Ф.Б.У ВО ВолгГМУ Минздрава России,
Адрес: 3573352, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д 11
E-mail: hplc@yandex.ru*

Оганесян Эдуард Тоникович

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Ф.Б.У ВО ВолгГМУ Минздрава России
Адрес: 3573352, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д 11
E-mail: edwardov@mail.ru*

Расширение и углубление фармакологических исследований каротиноидов определило возобновление более детального интереса к межотраслевому изучению этих соединений. Микрокапсулирование является перспективным методом стабилизации данного класса соединений. В связи с этим поиск инструмента эффективного и рационального исследования процесса микрокапсулирования является актуальным научным направлением. Целью настоящего исследования являлось микрокапсулирование каротиноидов и построение соответствующей теоретической модели их стабилизации в нотации IDEF0 (Integration Definition for Function Modeling). Теоретический аспект работы – это предварительное логическое структурирование процесса стабилизации каротиноидов в нотации IDEF0. Экспериментальная часть исследования заключалась в стабилизации четырех природных субстанций каротиноидов: β -каротина, ликопина, лютеина, астаксантина. С этой целью был применен метод микрокапсулирования. Получение микрокапсул с четырьмя изучаемыми субстанциями каротиноидов проведено тремя способами: простой коацервацией, экструзией без нагревания, диспергированием в несмешивающейся жидкости. Сравнительное изучение стабильности экспериментальных серий микрокапсулированных субстанций каротиноидов и субстанций без включения в микрокапсулы проводили в естественных условиях: при температуре 25°C, при отсутствии воздействия света и «хранении на свету», во флаконах темного и прозрачного стекла. Анализ микрокапсул в процессе хранения осуществлен методом спектрофотометрии. Нотация IDEF0 впервые применена для построения модели стабилизации субстанций, в частности каротиноидов. Правильность разработанной модели подтверждена экспериментально: по данным, полученным в соответствии с предложенной IDEF0 моделью, наиболее эффективным для микрокапсулирования каротиноидов признано диспергирование в несмешивающейся жидкости. Все четыре микрокапсулированные субстанции каротиноидов оставались стабильными в течение двух лет. Полученные результаты решают вопросы стабилизации субстанций индивидуальных каротиноидов и расширяют возможности их межотраслевого использования, т.к. полиеновая цепь, которая детерминирует совокупное биологическое действие каротиноидов и их основные физико-химические свойства, одновременно обуславливает их низкую стабильность за счет активного окисления и изомеризации в процессе получения, очистки и хранения. Кроме того, принцип теоретической модели стабилизации каротиноидов в нотации IDEF0 может быть служить основой для создания моделей стабилизации других соединений.

Ключевые слова: IDEF0, β -каротин, ликопин, лютеин, астаксантин, микрокапсулы, стабилизация

Введение

Современная цивилизация ежедневно сталкивается с увеличением потребления соединений синтетического происхождения, к которым можно отнести лекарственные средства (ЛС), ветеринарные препараты, пестициды, объекты бытовой химии, некоторые пищевые добавки и биологически активные добавки к пище (БАД). Преодолевая эту проблему, мы вступаем в противоречие между общим стремлением вести здоровый образ жизни и невозможностью отказаться от высокоэффективных синтетических ЛС, пестицидов, ветеринарных препаратов и экономической доступностью крупнотоннажного химического синтеза веществ, незаменимых в быту современного человека.

Разрешению этих противоречий может способствовать внедрение «зеленых технологий» («green technology»), в том числе эффективных производств субстанций природного происхождения, способных конкурировать с их синтетическими аналогами.

По нашему мнению, целесообразным в этом направлении является создание технологии производства природных субстанций с качеством, соответствующим требованиям, предъявляемым к фармацевтическим объектам. Соединения с таким уровнем качества могут иметь успешное перекрестное межотраслевое применение в медицине, пищевой промышленности, спортивном питании и сельском хозяйстве.

Повышение современного уровня фармакологических исследований каротиноидов (Tanaka, Shnimizu, Moriwaki, 2012, p. 3202–3242), накопление данных о видах активности (Britton, Liaaen-Jensen, Pfander, 2009; Krinsky, Mayne, Sies, 2004) стимулируют более углубленное и детальное межотраслевое изучение этих соединений (Попов, Кривошапко, Артюков, 2013, с. 13–30). Кроме того, природные соединения этого класса во многом остаются незаменимыми и безопасными пищевыми красителями (Gateau, Solymosi, Marchand, Schoefs, 2017, p. 1140–1172).

Полиеновая цепь детерминирует совокупное биологическое действие каротиноидов и их основные физико-химические свойства. Однако именно присутствие этого структурного фрагмента определяет активное окисление и изомеризацию ка-

ротиноидов в процессе получения, очистки и хранения (Britton, Liaaen-Jensen, Pfander, 2004). Такая особенность значительно затрудняет широкое промышленное использование индивидуальных каротиноидов¹, поэтому исследование вопросов стабилизации данного класса соединений имеет теоретические и практические перспективы.

Мы считаем микрокапсулирование проекционным методом стабилизации каротиноидов. Этот технологический прием может обеспечить стабильность субстанций индивидуальных каротиноидов в процессе производства и хранения, а также инициировать модификацию их традиционного применения в различных промышленных отраслях, например, расширит диапазон использования каротиноидов как активных ингредиентов в составе ЛС, ветеринарных препаратов, функциональных продуктов питания и пищевых красителей.

В связи с вышеизложенным, поиск инструментария, позволяющего эффективно и рационально изучать и реализовывать микрокапсулирование субстанций каротиноидов, является актуальным научным направлением.

Нотация IDEF0 (Integration Definition For Function Modeling) представляет собой вариант моделирования функциональных систем, к которым можно отнести и научный эксперимент, и производственную деятельность. Главным преимуществом модели IDEF0 является логическая визуализация процесса. Это обеспечивается функционированием графического языка иерархии диаграмм, построенной с учетом правил национального стандарта РФ (Р 50.1.028–2001²).

Успешное применение функционального моделирования продемонстрировано при совершенствовании информационных библиотечных систем (Доронина, 2013, с. 71–76), внедрении инноваций в управление производством (Комаров, Корсунь, 2011, с. 248–267), анализе функционирования компаний жилищно-коммунального хозяйства (Барклаевская, Лахманова, 2015, с. 83–88), разработке производственной стратегии (Заводчиков, Землянкина, 2015, с. 10–14), оптимизации работы учебных заведений (Ахтеров, Лезина, Федоров, 2010, с. 10–17; Доронина, 2014, с. 102–108).

Медицинская направленность использования IDEF0 моделирования проявилась в оптимизации тера-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. U.L. <http://grls.rosminzdrav.ru>. (дата обращения: 15.08.2020).

² Р 50.1.028–2001. Информационные технологии поддержки жизненного цикла продукции. Методология функционального моделирования. М.: Госстандарт России, 2003. 54 с.

пии различных нозологий желудочно-кишечного тракта (Потахин, Шапкин, 2017, с. 590–600), сердечно-сосудистой системы (Киселев, Шварц, Водолазов, Посненкова, Гриднев, 2014), врожденных патологий (Ершова, Леонов, Ткаченко, Долгополова, 2014, с. 26–35). Помимо этого технология IDEFO применена в системе организации электронной медицинской помощи (Ланцберг, Тройч, Булдакова, 2011, с. 28–37; Азанов, 2016, с. 13–29) и медицинского страхования (Тараник, Копаница, 2015, с. 75–84). В фармацевтической отрасли метод IDEFO был применен для оптимизации организации процесса изготовления лекарственных форм (ЛФ) в условиях аптечных организаций, выполняющих производственные функции (Филина, Раздорская, 2015, с. 136–140, Семканова, 2017, с. 139–143). В области технологии изготовления и получения ЛС применение этого метода моделирования описано в работах (Голод, Кривовяз, Кривовяз, Семененко, Томашевская, Ковальская, 2013, с. 35–37; Курегян, Степанова, Печинский, Оганесян, 2018, с. 80–89).

Визуальное структурирование процесса стабилизации субстанций каротиноидов в нотации IDEFO позволит получить логичную систему-модель, которую другие исследователи могли бы использовать для дизайна и прогноза результатов собственных исследований.

Цель исследования – микрокапсулирование каротиноидов и построение соответствующей модели стабилизации в нотации IDEFO

Материалы и методы исследования

Материалы

Использованные в эксперименте субстанции β -каротина, ликопина, лютеина, астаксантина были получены ранее по методике, описанной в работе (Курегян, Печинский, 2016, с. 22–27).

Методы и процедура исследования

Микрокапсулирование каротиноидов проводили в лабораторных условиях тремя способами.

Способ простой коацервации (Солодовник, 1980; Литвишко В.С., Литвишко О.В., 2016, с. 50–53): в раствор желатина с концентрацией 10% по типу суспензии вводят субстанцию каротиноида, выдерживая соотношение вещество:полимер – 1:1. Осаждение микрокапсул проводят или 5%, или 10%, или 20% раствором одной из солей: сульфа-

тов калия, аммония, натрия; хлоридов калия, аммония, натрия; ацетатов калия, аммония, натрия. Экспериментальные соотношения полимер:соль-осадитель составляют 2:1, 1:1, 1:2. Все получаемые капсулы промывают микрокапсулы изобутанолом.

Экструзия без нагревания (Ковязина, Николаева, Функнер, Ефимова, 2014, с. 205–210; Кролевец, Тырсин, Быковская, 2012, с. 123–127): получают суспензию каротиноида в воде объемом от 2,5 до 5 мл. Готовят раствор полимера (желатина) с концентрациями 20%, 30%, 40%, 50%. Суспензии каротиноидов диспергируют в растворе полимера с минимальным количеством эмульгатора Твина-80. В качестве отверждающего агента используют 0,2 М раствор хлорида или воду при температуре +5°C.

Диспергирование в несмешивающейся жидкости осуществляли в соответствии с традиционной методикой (Солодовник, 1980; Кролевец, Тырсин, Быковская, 2012, с. 123–127): масло помещают в реактор для получения микрокапсул. Раствор полимера с диспергированным в нем каротиноидом вводят в масло, перемешивают в течение 10 минут, поддерживая скорость вращения мешалки – 29–30 об/мин. Диспергирование ведут до формирования мягких микрокапсул. Далее температуру реактора резко снижают до 15°C. Отделение микрокапсул от масла проводят декантацией. Готовые микрокапсулы промывают изобутанолом, сушат при температуре от 15 до 25 °C в течение 8 ч.

Методика определения каротиноидов β -каротина, ликопина, лютеина, астаксантина в микрокапсулах: навеску растертых микрокапсул около 0,2 г (точная навеска), помещают в делительную воронку, прибавляют 25 мл н-гексана, встряхивают 5 мин, добавляют 10 мл раствора натрия гидрокарбоната 10% и 75 мл н-гексана. Проводят экстракцию в течение 30 мин, далее органический слой отделяют, фильтруют. 1 мл н-гексанового фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора н-гексаном до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора для лютеина при 445 нм, для β -каротина при 450 нм, для астаксантина при 468 нм, для ликопина при 470 нм (Britton, Liaaen-Jensen, Pfander, 2004; Курегян, Печинский, 2016, с. 22–27). Параллельно измеряют оптическую плотность 0,0002% раствора стандартного образца соответствующего каротиноида (β -каротина (7235–40–7 Sigma-Aldrich), ликопина (L9879 Sigma), лютеина (127–40–2 Sigma-Aldrich), астаксантина (A3236 Sigma) в н-гексане.

Содержание каротиноидов рассчитывают, учитывая оптические плотности испытуемого, стандартного растворов и коэффициент разведения равный 2500.

Логическое структурирование стабилизации каротиноидов осуществляли в нотации IDEF0 IDEF0 модель – это тексто-графическое междиаграммное отображение производственной системы через логическую связь блоков при помощи дуг-интерфейсов: управляют системой факторы, входящие в блок сверху; слева отображаются объекты, которые обрабатываются в процессе работы модели; внизу показывают интерфейсы, без которых невозможно функционирование системы; справа от блока модели всегда изображается результат или практическая значимость модели. Строгое и последовательное выполнение требований методологии IDEF0, способствует однозначной трактовке диаграмм, их иерархическому объединению и обеспечивает правильность функционирования построенной модели (Р 50.1.028–2001).

Результаты и их обсуждение

Процесс стабилизации каротиноидов отражен на контекстной диаграмме в виде блока «Стабилизировать субстанцию каротиноида» и представлен

на Рисунке 1. В данном случае исследовательский и/или производственный процессы можно планировать и прогнозировать, если учитывать взаимосвязь управлений, входов, механизмов и выходов.

Входами в контекстной диаграмме являются субстанции каротиноидов и вспомогательные вещества, необходимые для процесса стабилизации, методы и методики анализа каротиноидов, т.к. они обязательно будут адаптированы для уже стабильных субстанций. Управления контекстной диаграммы оказывают регулирующее влияние на все действия модели. С целью получения субстанций заведомо высокого качества, соответствующего требованиям, предъявляемым к фармацевтическим объектам, в качестве одного из управлений нами выбрана государственная фармакопея РФ. Под механизмами в данном случае подразумевается все, что требуется для проведения технологического и аналитического экспериментов. В качестве выходов нами выбраны компоненты ожидаемого суммарного практического результата функционирования модели.

При построении модели IDEF0 используют ключевое правило: любой блок родительской диаграммы можно детализировать, создавая дочерние диаграммы. Их число может быть произволь-

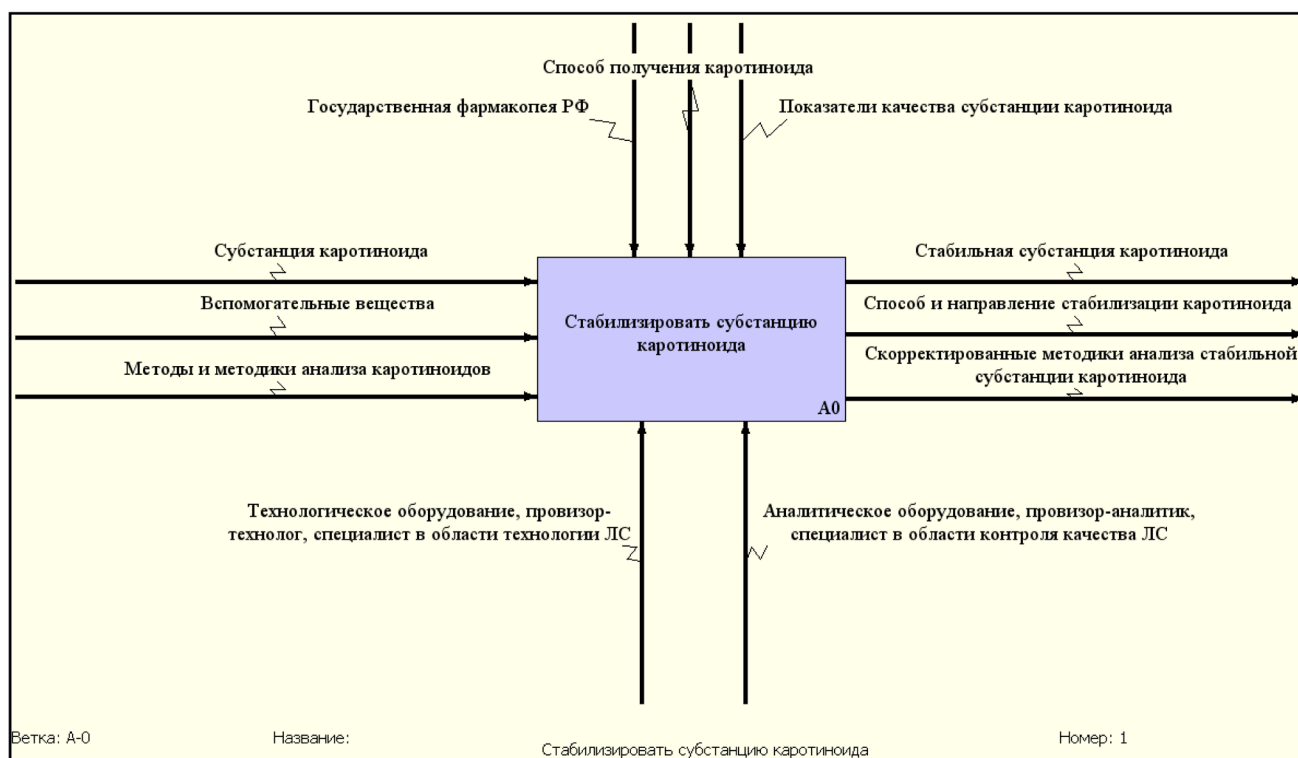


Рисунок 1. Контекстная диаграмма.

ным, но каждая дочерняя диаграмма должны объединять от трех до шести блоков, т.е. это считается оптимальным для понимания сути детализации. Потребность в детализации и число ее уровней автор модели определяет самостоятельно (Р 50.1.028–2001).

Контекстная диаграмма, представленная на Рисунке 1, отражает основную цель моделируемого процесса. Эффективная реализация контекстного блока возможна только при условии последующей детализации. Диаграмма детализации первого уровня показана на Рисунке 2 и состоит из четырех блоков A1, A2, A3 и A4.

С учетом физико-химических особенностей каротиноидов – термолабильности, светочувствительности, высокой восстановительной активности – и возможности дальнейшей адаптации технологии для предприятий в качестве метода стабилизации нами было выбрано микрокапсулирование. Анализ диаграммы детализации первого уровня показывает, что блок A2, будучи наиболее экспериментально емкой частью модели, нуждается в дополнительной детализации. Эксперимент по получению микрокапсул с индивидуальными каротиноидами ранее не проводился. В связи с этим для его эффективности следовало предварительно построить производственную IDEF0 модель,

включающую несколько наиболее простых и соответствующих физико-химическим свойствам каротиноидов способов микрокапсулирования.

Второй уровень детализации представлен на Рисунке 3 и подразумевает экспериментальное микрокапсулирование отдельных каротиноидов в рамках каждого из способов (блоки A21, A22, A23). Блок A24 отражает этап интерпретации, анализа экспериментальных данных и выбора способа стабилизации.

В соответствии с блоком A21 Рисунка 3 было проведено сравнительное изучение условий получения микрокапсул простой коацервацией в условиях описанных выше. В эксперименте было использовано девять растворов осадителей и три соотношения полимер:соль-осадитель. Как показали результаты эксперимента, только раствор натрия сульфата с концентрацией 20% при оптимальном соотношении полимер:соль-осадитель 1:2 способствует конструированию микрокапсул со всеми изученными каротиноидами.

Поскольку каротиноиды являются термолабильными соединениями, далее для конструирования микрокапсул применили экструзию без нагревания. В сравнительном эксперименте были изучены четыре концентрации пленкообразователя и

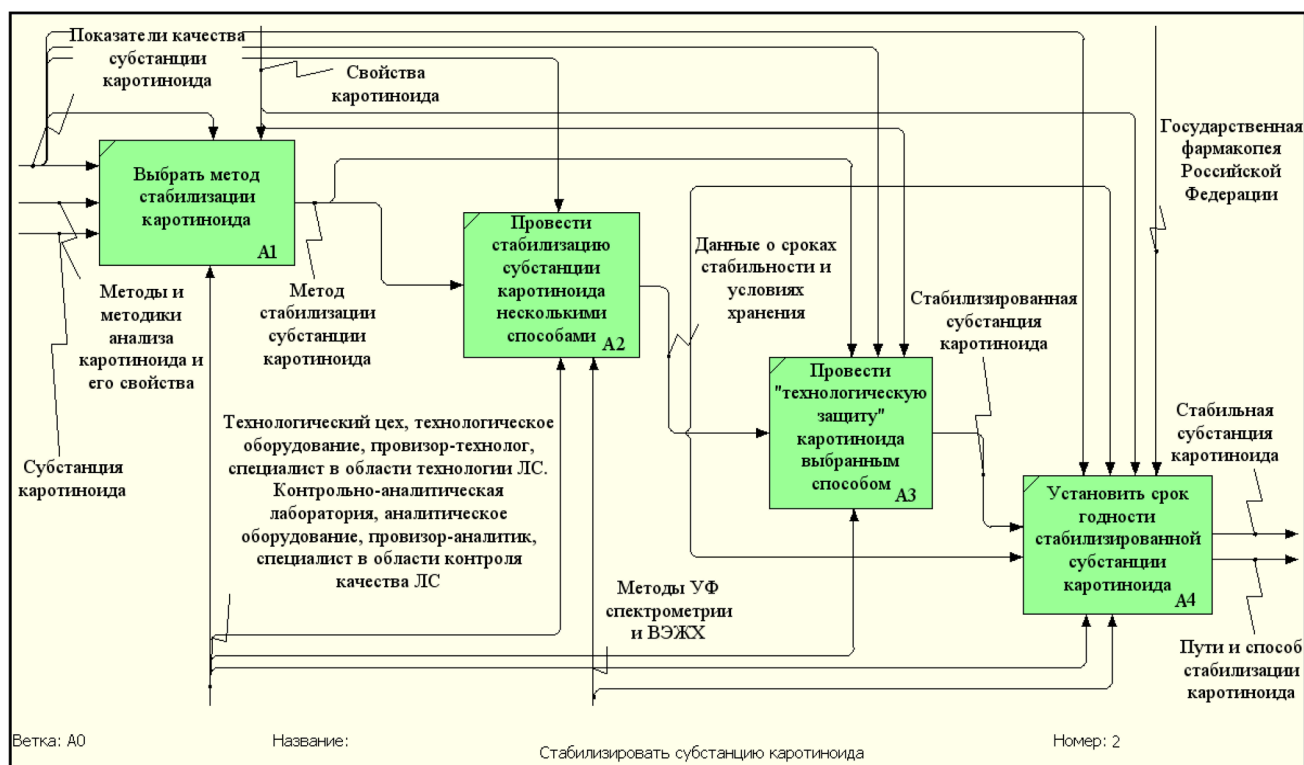


Рисунок 2. Детализация первого уровня A1 «Стабилизировать субстанцию каротиноида».



Рисунок 3. Диаграмма второго уровня детализации.

два отверждающих агента. Установлено, что микрокапсулирование происходит из 30% и 40% растворов желатина и при использовании обоих изученных отверждающих агентов.

Апробация микрокапсулирования каротиноидов диспергированием в несмешивающейся жидкости показала, что оптимальные технологические характеристики имели микрокапсулы, которые получили, используя в качестве пленкообразователя и пластификатора раствор глицерина 30%. Введение диоксида титана – 0,2% от желатиновой массы – продиктовано светочувствительностью каротиноидов. Как несмешивающиеся жидкости были апробированы масла подсолнечное, оливковое, вазелиновое. В процессе стабилизации каротиноидов этим способом изучались некоторые факторы, оказывающие влияние на технологические показатели микрокапсул: количество пластификатора (1,5 – 6,0%); минеральная или органическая несмешивающаяся жидкость; соотношение гидрофильной и гидрофобной фаз (1:2, 1:3, 1:5); температура формирования микрокапсул – 40°C и 50°C.

Получение микрокапсул диспергированием в несмешивающейся жидкости выявило оптимальную концентрацию глицерина в желатиновой массе – 3%. Установлено, что микрокапсулы неоднородной формы образовывались в гидрофобной среде

оливкового и вазелинового масел, а подсолнечное масло обеспечило сферическую форму конечного продукта. Оба значения температуры обеспечивали образование микрокапсул.

Для того чтобы отдать предпочтение одному или рекомендовать все, использованные в эксперименте способы микрокапсулирования, для стабилизации каротиноидов следовало реализовать этап блока A24 «Определить и сравнить технологические характеристики микрокапсул». В качестве технологических характеристик микрокапсул нами были выбраны процент включения активного компонента, внешний вид и фракционный состав микрокапсул, агрегация микрокапсул.

Сравнительный анализ технологических характеристик микрокапсул, полученных путем простой коацервации, показал, что они имели правильную округлую форму, но при этом наблюдалась агрегация. Микрокапсулы со сходными внешним видом и фракционным составом содержали около 69% активного вещества и были сформированы с применением 20% раствора натрия сульфата. Однако уровень включения каротиноидов является низким (Солодовник, 1980), что послужило основной причиной отказа от этого способа микрокапсулирования.

Способом экструзии без нагревания микрокапсулы были получены из 30 и 40% раствора желатина.

При этом 30% раствор полимера приводил к формированию неоднородных по форме микрокапсул, а 40% раствор способствовал образованию микрокапсул с округлой формой. Основная технологическая трудность экструзии – получение суспензии с равномерным распределением каротиноида. Вероятней всего, это является причиной образования значительного числа «пустых» микрокапсул (около 30%), поэтому данный способ был признан неэффективным для стабилизации каротиноидов.

Диспергирование в несмешивающейся жидкости позволяет получать микрокапсулы с максимально гомогенным фракционным составом, если при этом использовать в качестве дисперсионной среды масло подсолнечное, подогретое до 40°C или 50°C, и соотношение полимер:масло – 1:3. Принимая во внимание то, что каротиноиды термочувствительны, была выбрана температура их формирования – 40°C. Более рациональное расходование масла обеспечивает соотношение полимер:масло 1:3.

Полученный экспериментальный материал показал, что для изученных объектов в качестве способа микрокапсулирования предпочтительнее использовать диспергирование в несмешивающейся жидкости.

Необходимо подчеркнуть, что блоки A1 «Выбрать метод стабилизации каротиноида» и A2 «Провести стабилизацию субстанции каротиноида несколькими способами» первого уровня детализации могут быть реализованы посредством любого другого технологического приема. Оптимального результата можно достичь, принимая во внимание особенности свойств и показателей качества каротиноидов, т.е. моделировать процесс в соответствии с управляющими интерфейсами.

Далее согласно блоку A23 диаграммы второго уровня детализации и детализации первого уровня после выбора оптимального способа микрокапсулирования была проведена «технологическая защита» каротиноидов, т.е. получены экспериментальные серии образцов микрокапсул с β -каротином, ликопином, лютеином и астаксантином выбранным способом – диспергированием в несмешивающейся жидкости.

Поскольку основная задача микрокапсулирования каротиноидов – их стабилизация, то определить правильно ли выбрано направление стабилизации каротиноидов можно по результатам эксперимента, закрепленного в блоке A4 детализации первого уровня, представленной на Рисунке 2. Для

этого провели сравнительное изучение стабильности экспериментальных серий микрокапсулированных субстанций каротиноидов и субстанций без включения их в микрокапсулы в естественных условиях: при температуре 25°C, при отсутствии воздействия света и «хранении на свету», во флаконах темного и прозрачного стекла.

Установлено, что для всех микрокапсулированных субстанций при хранении без доступа света содержание активного компонента оставалось на уровне 100% в течение двух лет. Для не микрокапсулированных каротиноидов в аналогичных условиях хранения содержание действующего вещества после первого года хранения составило около 98,7%. Содержание каротиноидов в микрокапсулах при «хранении на свету» по истечении двух лет составило около 99,9%. Отдельно следует отметить, что образцы каротиноидов, не включенные в микрокапсулы, в этих же условиях оказались стабильны лишь в течение трех месяцев. Полученные экспериментальные данные определили рекомендации по условиям хранения микрокапсулированных индивидуальных каротиноидов: в непрозрачной таре или таре темного стекла, предохраняя от действия света.

Таким образом, экспериментальные данные по хранению каротиноидов подтвердили правильность выбранного направления стабилизации, показали адекватность функционирования модели и позволили установить предварительный срок годности индивидуальных субстанций каротиноидов, который составил два года.

Любое научное исследование должно иметь возможность дальнейшего экспериментального развития и практического применения. Положительный эксперимент по стабилизации каротиноидов позволяет нам предположить основные векторы развития данного направления с точки зрения межотраслевого использования. Основным является то, что какой бы не была отрасль применения микрокапсулированных каротиноидов, предложенный тип «защиты» их структуры позволил увеличить срок годности субстанций с трех месяцев до двух лет, что позволяет работать с данными соединениями на качественно новом уровне, потому что первоочередной причиной отсутствия масштабных исследований являлась их нестабильность. Поскольку каротиноиды содержатся во всех растениях, причем уровень содержания для многих видов сельскохозяйственного сырья значительно превышает таковое в лекарственном растительном сырье (Britton, Liaaen-Jensen, Pfander 2009; Krinsky, Mayne, Sies 2004), то этот факт позволяет предпо-

ложить, что именно оптимизация переработки сельскохозяйственной продукции позволит расширить сырьевую базу для природных лекарственных средств. Другим направлением практического применения микрокапсулированных каротиноидов можно считать создание функциональных продуктов питания и ветеринарных препаратов. Еще одной многообещающей сферой использования микрокапсулированных каротиноидов, связанной с современным пониманием их антиоксидантной активности, может стать спортивная медицина и питание. Рецепторный аппарат организма человека эволюционно адаптирован к взаимодействию с соединениями этого класса, т.е. каротиноиды не являются для нас «абсолютно чужеродными» соединениями, что в совокупности может решить некоторые вопросы по повышению выносливости во время соревнований и подготовки к ним. Безусловно, что возможность стабилизации таких лабильных соединений, как каротиноиды открывает перспективу дальнейшей работы с ними как с модельными соединениями для последующей химической оптимизации структуры и расширения ассортимента лекарственных форм с каротиноидами. Дальнейшее теоретическое развитие наших результатов может проявиться в переносе и применении принципов IDEF0 моделирования технологии стабилизации на другие классы биологически активных соединений.

Выводы

Впервые предложена и построена модель стабилизации субстанций каротиноидов в нотации IDEF0. Разработан технологический вариант стабилизации каротиноидов методом микрокапсулирования и выбран оптимальный способ. Адекватность разработанной модели подтверждена экспериментально: полученные данные опровергли выбор способов коацервации и экструзии в соответствии с предложенной IDEF0 моделью, а наиболее эффективным для микрокапсулирования каротиноидов признан способ диспергирования в несмешивающейся жидкости.

Литература

- Азанов В.Г. Структурно-функциональная модель управления потоками пациентов региональной консультативной поликлиники // Системы и средства информатики. 2016. Т. 26, № 1. с. 13–29. <https://doi.org/10.14357/08696527160102>
- Ахтеров А.В., Лезина О.В., Федоров И.В. Системная модель информационно-образовательной среды выпускающей кафедры вуза // Вестник Московского автомобильно-дорожного института (Государственного технического университета). 2010. № 12. с. 12а–17.
- Барклаевская Н.В., Лахманова И.Е. Два взгляда на анализ предметной области // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. 2015. № 12–1. с. 83–88.
- Голод А.С., Кривовяз Е.В., Кривовяз С.А., Семененко С.И., Томашевская Ю.А., Ковальская Л.В. Функциональное моделирование в построении технологических схем для мягких лекарственных форм // Фармация. 2013. № 5. с. 35–37.
- Доронина И.Н. Методология S.D. в библиотечном деле // Библиосфера. 2013. № 4. с. 71–76.
- Доронина И.Н. Моделирование учебных кластеров с использованием метода структурного анализа и проектирования (SADT) // Интеграция образования. 2014. № 1. с. 102–108. <https://doi.org/10.15507/Inted.74.018.201401.102>
- Ершова О.Ю., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Долгополова Г.В. Комплексный подход к реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в условиях специализированного центра // Система интеграции в здравоохранении. 2014. № 1(23). с. 26–35.
- Заводчиков Н.Д., Землянкина А.С. Разработка производственной стратегии хлебопекарного предприятия с применением S.D.-технологии // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. 2015. № 2. с. 10–14.
- Киселев А.Р., Шварц В.А., Водолазов А.М., Посненкова О.М., Гриднев В.И. Организационно-технологическая модель оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] // Кардио-ИТ. 2014. № 3. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0304>
- Ковязина Н.А., Николаева А.М., Функнер Е.В., Ефимова М.Г. Изучение возможности микрокапсулирования бактериофага // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 24(195). с. 205–210.
- Комаров В.Ф., Корсунь К.П. Проблемы и методы внедрения управленческих инноваций // Регион: экономика и социология. 2011. № 1. с. 248–267.
- Кролевец А.А., Тырсин Ю.А., Быковская Е.Е. Применение нано- и микрокапсулирования в фармацевтике и пищевой промышленности. Часть I. Основы микрокапсулирования // Вестник российской академии естественных наук. 2012. № 4. с. 123–127.
- Курегян А.Г., Печинский С.В. Получение каротиноидов и их идентификация методами спектроскопии в ИК- и УФ- областях // Вопросы биоло-

- гической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. № 1. с. 22–27.
- Курегян А.Г., Степанова Э.Ф., Печинский С.В., Оганесян Э.Т. Методология изучения каротиноидов и создания лекарственных средств на их основе в нотации IDEF0 // Астраханский медицинский журнал. 2018. № 2(13). с. 80–89. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.80.89>
- Ланцберг А.В., Тройч К., Булдакова Т.И. Особенности оценки качества медицинской электронной услуги // Информационное общество. 2011. № 4. с. 28–37.
- Литвишко В.С., Литвишко О.В. Микрокапсулированные пестициды на основе студнеобразных систем // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. № 6(1). с. 50–53.
- Попов А.М., Кривошапко О.Н., Артюков О.Н. Перспективы клинического применения астаксантина и других оксигенированных каротиноидов // Биофармацевтический журнал. 2013. № 5(5). С. 13–30.
- Потахин С.Н., Шапкин Ю.Г. Разработка организационно-технологической модели оказания помощи больным язвенными гастродуоденальными кровотечениями // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2017. Т. 7, № 2. с. 590–600.
- Семканова В.А. Качество медицинских услуг и агентное моделирование // Научные достижения и открытия современной молодёжи: сборник статей победителей международной научно-практической конференции. Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2017. Т. 1. с. 139–143.
- Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. М.: Химия, 1980. 216 с.
- Тараник М.А., Копаница Г.Д. Анализ процесса контроля качества оказания медицинской помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования // Вестник Томского государственного университета. 2015. № 3(32). с. 75–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-3-40-48>
- Филина И.А., Раздорская И.М. Моделирование бизнес-процессов в аптечной практике // Научные ведомости БелГУ. 2015. Вып. 29: Медицина. Фармация. № 4(201). с. 136–140.
- Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Carotenoids. Vol. 5: Nutrition and health. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag, 2009. 464 p.
- Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Carotenoids handbook. Basel AG: Springer, 2004. 646 p.
- Gateau H., Solymosi K., Marchand J., Schoefs B. Carotenoids of microalgae used in food industry and medicine // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 17, issue 13. P. 1140–1172. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160808123841>
- Krinsky N.I., Mayne S.T., Sies H. Carotenoids in health and disease. New York: Dekker, 2004. 576 p.
- Tanaka T., Shnimizu M., Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids // Molecules. 2012. Vol. 17, issue 3. P. 3202–3242. <https://doi.org/10.3390/molecules17033202>

Carotenoid Substance Stabilization Model

Anna G. Kuregyan

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute -
branch of F.B.I HE VolgGMU of the Ministry of Health of Russia
11, Kalinin Ave. Pyatigorsk, Stavropol Territory, 3573352, Russian Federation
E-mail: Kooreguan@mail.ru*

Eleanora F. Stepanova

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute -
branch of F.B.I HE VolgGMU of the Ministry of Health of Russia
11, Kalinin Ave. Pyatigorsk, Stavropol Territory, 3573352, Russian Federation,
E-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

Stanislav V. Pechinsky

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
branch of F.B.I HE VolgGMU of the Ministry of Health of Russia
11, Kalinin Ave. Pyatigorsk, Stavropol Territory, 3573352, Russian Federation
E-mail: hplc@yandex.ru*

Edward T. Oganessian

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
branch of F.B.I HE VolgGMU of the Ministry of Health of Russia
11, Kalinin Ave. Pyatigorsk, Stavropol Territory, 3573352, Russian Federation
E-mail: edwardov@mail.ru*

The expansion and deepening of pharmacological research on carotenoids has led to a renewed interest in cross-sectoral studies of these compounds. Microencapsulation is a promising method for stabilizing this class of compounds. In this regard, the search for an effective and rational study of the microencapsulation process is an actual scientific direction. The aim of this study was the microencapsulation of carotenoids and the construction of an appropriate theoretical model for their stabilization in IDEFO (Integration Definition for Function Modeling) notation. The theoretical aspect of the work is a preliminary logical structuring of the carotenoid stabilization process in the IDEFO notation. The experimental part of the study consisted in the stabilization of four natural substances of carotenoids: β -carotene, lycopene, lutein, astaxanthin. For this purpose, the microencapsulation method was applied. The preparation of microcapsules with four studied carotenoid substances was carried out in three ways: simple coacervation, extrusion without heating, and dispersion in an immiscible liquid. A comparative study of the stability of experimental series of microencapsulated substances of carotenoids and substances without inclusion in microcapsules was carried out under natural conditions: at a temperature of 25°C, in the absence of exposure to light and "storage in the light", in dark and transparent glass vials. Analysis of microcapsules during storage was carried out by spectrophotometry. The IDEFO notation was first used to build a model for the stabilization of substances, in particular carotenoids. The correctness of the developed model is confirmed experimentally: according to the data obtained in accordance with the proposed IDEFO model, dispersion in an immiscible liquid is recognized as the most effective for microencapsulation of carotenoids. All four microencapsulated carotenoid substances remained stable for two years. The results obtained solve the problems of stabilization of the substances of individual carotenoids and expand the possibilities of their inter-industry use, because the polyene chain, which determines the combined biological effect of carotenoids and their basic physicochemical properties, simultaneously determines their low stability due to active oxidation and isomerization during production, purification and storage. In addition, the principle of the theoretical model of carotenoid stabilization in IDEFO notation can serve as a basis for creating models of stabilization of other compounds.

Keywords: IDEFO, β -carotene, lycopene, lutein, astaxanthin, microcapsules, stabilization

References

- Akhterov A.V., Lezina O.V., Fedorov I.V. Sistemnaya model' informatsionno-obrazovatel'noi sredy vypuskayushchei kafedry vuza [The system model of the information and educational environment of the graduating department of the university]. *Vestnik Moskovskogo avtomobil'no-dorozhnogo instituta (Gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta)* [Bulletin of the Moscow Automobile and Road Construction Institute (State Technical University)], 2010, no. 12, pp. 12a-17.
- Azanov V.G. Strukturno-funktsional'naya model' upravleniya potokami patsientov regional'noi konsul'tativnoi polikliniki [Structural and functional model of patient flow control in a regional consultation clinic]. *Sistemy i sredstva informatiki* [Systems and Means of Informatics], 2016, vol. 26, no. 1, pp. 13–29. <https://doi.org/10.14357/08696527160102>
- Barklaevskaya N.V., Lakhmanova I.E. Dva vzglyada na analiz predmetnoi oblasti [Two views on domain analysis]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire* [Fundamental and applied research in the modern world], 2015, no. 12–1, pp. 83–88.
- Doronina I.N. Metodologiya S.D. v bibliotechnom dele. *Bibliosfera*, 2013, no. 4, pp. 71–76.
- Doronina I.N. Modelirovanie uchebnykh klasterov s ispol'zovaniem metoda strukturnogo analiza i proektirovaniya (SADT) [Modeling of educational clusters with the use of the structured analysis and design technique (SADT)]. *Integratsiya obrazovaniya* [Integration of Education], 2014, no. 1, pp. 102–108. <https://doi.org/10.15507/Inted.74.018.201401.102>
- Ershova O.Y., Leonov A.G., Tkachenko A.E., Dolgoplova G.V. Kompleksnyi podkhod k reabilitatsii detei s vrozhdennoi rasshchelinoi verkhnei guby i neba v usloviyakh spetsializirovannogo tsentra [An integrated approach to the rehabilitation of children with congenital cleft lip and palate in conditions of a specialized center]. *Sistema integratsii v zdavookhraneni* [The system of integration in health care], 2014, no. 1(23), pp. 26–35.
- Filina I.A., Razdorskaya I.M. Modelirovanie biznes-protssessov v aptechnoi praktike [Modeling of business processes in pharmacy practice]. *Nauchnye vedomosti BelGU* [Scientific statements of BelSU Series Medicine. Pharmacy], 2015, vol. 29, no. 4(201), pp. 136–140.
- Golod A.S., Krivoviyaz E.V., Krivoviyaz S.A., Semenenko S.I., Tomashevskaya Yu.A., Koval'skaya L.V. Funktsional'noe modelirovanie v postroenii tekhnologicheskikh skhem dlya myagkikh lekarstvennykh form [Functional modeling in the construction of technological schemes for soft medicinal forms]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2013, no. 5, pp. 35–37.
- Kiselev A.R., Shvarts V.A., Vodolazov A.M., Posnenkova O.M., Gridnev V.I. Organizatsionno-tekhnologicheskaya model' okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Organization and technological model of medical care delivered to patients with chronic heart failure]. *Kardio-IT* [Cardio-IT], 2014, no. 3. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0304>
- Komarov V.F., Korsun' K.P. Problemy i metody vnedreniya upravlencheskikh innovatsii [Problems and methods of implementing managerial innovations]. *Region: ekonomika i sotsiologiya* [Region: economics and sociology], 2011, no. 1, pp. 248–267.
- Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M., Funkner E.V., Efimova M.G. Izuchenie vozmozhnosti mikrokapsulirovaniya bakteriofaga [Studying the possibility of microencapsulation of a bacteriophage]. *Nauchnye vedomosti BelGU Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Scientific reports of BelSU Series Medicine. Pharmacy], 2014, no. 24(195), pp. 205–210.
- Krolevets A.A., Tyrsin Yu.A., Bykovskaya E.E. Primenenie nano- i mikrokapsulirovaniya v farmatsevtike i pishchevoi promyshlennosti. Chast' I. Osnovy mikrokapsulirovaniya [The use of nano- and microencapsulation in pharmaceuticals and the food industry. Fundamentals of microencapsulation]. *Vestnik rossiiskoi akademii estestvennykh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences], 2012, no. 4, pp. 123–127.
- Kuregyan A.G., Pechinskii S.V. Poluchenie karotinoidov i ikh identifikatsiya metodami spektroskopii v IK- i UF- oblastiakh [Obtaining carotenoids and their identification by spectroscopy methods in the IR and UV regions]. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii* [Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry], 2016, no. 1, pp. 22–27.
- Kuregyan A.G., Stepanova E.F., Pechinskii S.V., Oganesyan E.T. Metodologiya izucheniya karotinoidov i sozdaniya lekarstvennykh sredstv na ikh osnove v notatsii IDEFO [Methodology of studying carotenoids and development of medicines on their basis in IDEFO notation]. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* [Astrakhan State Medical University], 2018, no. 2(13), pp. 80–89. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.80.89>
- Lantsberg A.V., Troich K., Buldakova T.I. Osobennosti otsenki kachestva meditsinskoi elektronnoi uslugi [Features of the quality assessment of medical electronic services]. *Informatsionnoe obshchestvo* [Information Society], 2011, no. 4, pp. 28–37.

- Litvishko V.S., Litvishko O.V. Mikroapsulirovannyye pestitsidy na osnove studneobraznykh system [Microencapsulated pesticides based on gelatinous systems]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk* [Actual problems of the humanities and natural sciences], 2016, no. 6(1), pp. 50–53.
- Popov A.M., Krivoshepko O.N., Artyukov O.N. Perspektivy klinicheskogo primeneniya astaksantina i drugikh oksigenirovannykh karotinoidov [Prospects for the clinical use of astaxanthin and other oxygenated carotenoids]. *Biofarmatsevticheskii zhurnal* [Biopharmaceuticals. Journal], 2013, vol. 5(5), pp. 13–30.
- Potakhin S.N., Shapkin Yu.G. Razrabotka organizatsionno-tekhnologicheskoi modeli okazaniya pomoshchi bol'nym yazvennymi gastroduodenal'nymi krvotekheniyami [Development of an organizational and technological model for assisting patients with gastroduodenal ulcer bleeding]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii* [Bulletin of medical Internet conferences], 2017, vol. 7, no. 2, pp. 590–600.
- Semkanova V.A. Kachestvo meditsinskikh uslug i agentnoe modelirovanie [The quality of medical services and agent modeling]. In *Nauchnye dostizheniya i otkrytiya sovremennoi molodezhi: Sbornik statei pobeditelei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Scientific achievements and discoveries of modern youth: Proceedings of articles by winners of the international scientific-practical conference]. Penza: Nauka i Prosveshchenie (IP Gulyaev G.Y.), 2017, pp. 139–143.
- Solodovnik V.D. Mikroapsulirovanie [Microencapsulation]. Moscow: Khimiya, 1980. 216 p.
- Taranik M.A., Kopanitsa G.D. Analiz protsessa kontrolya kachestva okazaniya meditsinskoi pomoshchi v ramkakh programmy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya [Analysis of the quality control process of medical care in the framework of the compulsory health insurance program]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta* [Tomsk State University Bulletin], 2015, no. 3(32), pp. 75–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-3-40-48>
- Zavodchikov N.D., Zemlyankina A.S. Razrabotka proizvodstvennoi strategii khlebopekarnogo predpriyatiya s primeneniem S.D.-tekhnologii [Development of a production strategy for a bakery using S.D. technology]. *Izvestiya Samarskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii* [Bulletin of the Samara State Agricultural Academy], 2015, no. 2, pp. 10–14.
- Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Carotenoids Handbook. Basel AG: Springer, 2004. 646 p.
- Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Carotenoids. Vol. 5: Nutrition and Health. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser Verlag, 2009. 464 p.
- Gateau H., Solymosi K., Marchand J., Schoefs B. Carotenoids of Microalgae Used in Food Industry and Medicine. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 17, issue 13, pp. 1140–1172. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160808123841>
- Krinsky N.I., Mayne S.T., Sies H. Carotenoids in Health and Disease. New York: Dekker, 2004. 576 p.
- Tanaka T., Shnimizu M., Moriwaki H. Cancer Chemoprevention by Carotenoids. *Molecules*, 2012, vol. 17, issue 3, pp. 3202–3242. <https://doi.org/10.3390/molecules17033202>