

С.А. Минина, И.Е. Каухова

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Учебное пособие для вузов

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебного
пособия для системы послевузовского
профессионального образования
провизоров



Москва

Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»
2004

УДК 661.123(075.8)

ББК 56.7я73

М61

Рецензенты:

Зав. кафедрой процессов и аппаратов Санкт-Петербургского технологического института (технического университета), докт. техн. наук, проф. *О.М. Флисюк*

Докт. техн. наук, проф. кафедры биохимии Санкт-Петербургского университета низкотемпературных и пищевых технологий *Л.В. Красникова*

Научный редактор

Зав. кафедрой фармацевтической технологии КГМУ, докт. фармацевт. наук, проф. *Л.А. Поцелуева*

М61 Химия и технология фитопрепаратов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 560 с.: ил.

ISBN 5-9231-0439-3

Учебное пособие содержит краткие сведения о растительном сырье, культуре клеток лекарственных растений, данные о химическом строении и свойствах действующих веществ фитохимических препаратов, теоретических основах процесса экстрагирования растительного сырья и других технологических процессов в производстве фитопрепаратов. Представлены данные о методах выделения и очистки различных лекарственных веществ из растений (физико-химической технологии), аппаратурном оформлении технологических процессов производства настоек, экстрактов, новогаленовых препаратов и индивидуальных соединений. Приведены примеры комплексной переработки лекарственного сырья.

Учебное пособие предназначено для послевузовского профессионального образования провизоров, для студентов фармацевтических вузов, фармацевтических факультетов медицинских вузов, химических и технологических вузов, изучающих химию и технологию фитопрепаратов, а также для специалистов химико-фармацевтических заводов, фирм, фармацевтических фабрик, производственных лабораторий и работников научно-исследовательских технологических лабораторий, занимающихся разработкой технологии фитохимических препаратов.

УДК 661.123(075.8)

ББК 56.7я73

Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.

ISBN 5-9231-0439-3

© Коллектив авторов, 2004

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	15
Сокращенные названия институтов, используемые в учебнике	16
Введение	17
Основные понятия и термины	17
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	20
Глава 1. Общая часть	20
Характеристика биологически активных веществ	20
Этапы развития производства фитопрепаратов	22
Развитие химико-фармацевтической промышленности в России	27
Классификация фитопрепаратов	31
Суммарные (нативные), или галеновые, препараты	33
Суммарные очищенные (новогаленовые) препараты	36
Препараты индивидуальных веществ, выделяемых из растений	36
Комплексные препараты	36
Технико-экономические особенности производства фитопрепаратов	37
Нормативная документация по производству и оценке качества фитопрепаратов	40
Государственная Фармакопея	40
Государственные стандарты	41
Фармакопейные статьи	42
Технические условия	42
Международные стандарты	42
Технологический регламент	43
Обеспечение качества ЛС	45
Качественная производственная практика (GMP) в производстве фитопрепаратов	45
ЧАСТЬ II. ТЕХНОЛОГИЯ СУММАРНЫХ (ГАЛЕНОВЫХ) ФИТОПРЕПАРАТОВ	49
Глава 1. Растительное сырье	49
1.1. Краткая характеристика растительного сырья	49
Источники растительного сырья	49
1.2. Сбор сырья, первичная обработка, сушка и контроль качества лекарственного сырья	52
Сбор сырья и первичная обработка	52
Сушка лекарственного растительного сырья	54
Контроль качества растительного сырья	57
Виды классификации растительного сырья	59
1.3. Особенности строения растительной клетки, органоиды клетки и их функции	60
1.4. Растительные ткани, их классификация	65
1.5. Культура тканей лекарственных растений — перспективное направление получения лекарственного сырья	69
1.6. Основные направления выявления новых лекарственных растений.	
Растительные ресурсы и их охрана	72

Глава 2. Экстрагирование растительного сырья	76
2.1. Теоретические основы процесса экстрагирования растительного сырья	76
2.2. Факторы, влияющие на процесс экстрагирования	82
Анатомическое (или гистологическое) строение растительного материала	83
Степень и характер измельчения растительного материала	83
Разность концентраций	85
Температурный режим и длительность экстракции	87
Природа экстрагента	88
Вязкость экстрагента	90
Поверхностно-активные вещества	91
Гидродинамика слоя растительного материала	93
2.3. Методы экстрагирования и используемое оборудование	97
Периодические методы экстрагирования	98
Метод мацерации (настаивания)	98
Метод перколяции (вытеснения)	101
Метод противоточной периодической экстракции	103
Методы механизации, рекомендуемые для загрузки растительного сырья и выгрузки шрота	106
Циркуляционная экстракция	108
Расчёт рационального количества циклов экстракции	110
Непрерывные методы экстрагирования	112
Метод противоточной непрерывной экстракции	112
Аппараты погружного типа	113
Экстракторы многократного орошения	119
Интенсивные методы экстракции	122
Импульсная обработка сырья	122
Экстракция с использованием низкочастотных колебаний	123
Вихревая экстракция	123
Виброэкстракция	123
Экстрагирование с использованием роторно-пульсационных аппаратов	124
Метод ультразвуковой экстракции	124
Воздействие высокочастотного электромагнитного поля	125
Электроимпульсное и магнитоимпульсное воздействие	125
Глава 3. Оптимизация, моделирование и масштабирование процесса экстрагирования растительного сырья	126
3.1. Оптимизация методом крутого восхождения (Бокса—Уилсона)	126
3.2. Масштабный переход к производственным процессам экстрагирования	143
Глава 4. Производство суммарных нативных (галеновых) препаратов	148
4.1. Приготовление спирто-водных экстрагентов	148
Разведение и укрепление этилового спирта	150
Определение концентрации этилового спирта в водно-спиртовых растворах	153
Учёт спирта	156
4.2. Подготовка лекарственного сырья к экстрагированию	157
Измельчение лекарственного сырья	157
Измельчительные устройства	158
Траво- и корнерезки	158

Валки	159
Мельница «Эксцельсиор»	159
4.3. Технологические свойства измельчённого растительного материала	161
Определение насыпной массы (насыпной плотности)	161
Анализ фракционного состава	162
Определение сыпучести	163
Определение пористости (порозности) слоя растительного сырья	163
Набухаемость сырья	164
4.4. Настойки (Tincturae)	165
4.4.1. Технология настоек	166
4.4.2. Пути интенсификации производства настоек	172
4.4.3. Анализ настоек (стандартизация)	179
4.4.4. Регенерация (рекуперация) спирта из отработанного растительного материала	181
4.4.5. Частная технология настоек	184
Производство настойки валерианы (Tinctura Valerianae)	184
4.5. Экстракты (Extracta)	191
4.5.1. Жидкие экстракты (Extracta fluida)	192
Метод перколяции	193
Метод реперколяции	193
Частная технология жидких экстрактов	197
Анализ жидких экстрактов	201
Номенклатура и особенности технологии жидких экстрактов	201
4.5.2. Густые и сухие экстракты	201
4.5.2.1. Характеристика балластных веществ и методы их удаления	205
Водорастворимые балластные вещества	205
Белки	205
Методы удаления белков	208
Ферменты	209
Методы удаления ферментов	210
Углеводы (полисахариды)	210
Методы удаления углеводов	214
Липиды	215
Свойства жиров	216
Методы удаления липидов	219
Смолы,	220
Методы удаления	221
4.5.2.2. Выпаривание вытяжек	222
Побочные явления, наблюдаемые при выпарке	225
Многокорпусные выпарные установки	227
Установки с использованием тонкоплёночных роторных испарителей (РПИ)	230
Снижение энергопотребления в фотохимическом производстве путём внедрения установок безвакуумной концентрации водных экстрактов	234
4.5.2.3. Методы сушки, используемые при получении сухих экстрактов	236
4.5.3. Особенности технологии спиртовых экстрактов	245
4.5.4. Особенности технологии водных экстрактов	249
4.5.5. Экстракты-концентраты	251
4.5.6. Полиэкстракты (полифракционные экстракты)	252

4.5.7. Медицинские масла (Olea medicata)	252
Технология масляного экстракта белены(Extractum Hyoscyami oleosum, или Oleum Hyoscyami)	252
4.5.8. Экстрагирование растительного сырьядвухфазной системой экстрагентов	254
4.6. Материальный баланс	255
Материальный баланс производства сухого" экстракта касатика молочно-белого	257
Глава 5. Препараты из свежих растений	269
5.1. Соки	269
5.2. Фитонцидные препараты	270
Глава 6. Использование сжиженных газов	274
Экстрагирование биологически активных веществ из растительного сырья сжиженными газами	274
Глава 7. Биогенные стимуляторы	278
Глава 8. Ароматные воды	281
Установки для получения ароматных вод	282
Технология горькоминдальной воды (Aqua Amygdalamm amararum)	283
Технология спиртовой ароматной воды кориандра (Aqua Coriandri spiritiuosa)	285
Глава 9. Особенности технологии некоторых препаратов	286
Глава 10. Комплексная переработка сырья	290
Препараты облепихи	290
Препараты шиповника	293
ЧАСТЬ III. ТЕХНОЛОГИЯ НОВОГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	298
Глава 11. Химия и технология алкалоидов	298
11.1. Характеристика алкалоидов	298
11.2. Основные этапы развития химии и технологии алкалоидов	301
11.3. Классификация алкалоидов	304
Ботаническая классификация	304
Фармакологическая классификация	304
Биохимическая классификация	304
Химическая классификация	306
11.4. Распространение алкалоидов в растениях	312
11.5. Свойства алкалоидов	313
11.6. Общие методы выделения алкалоидов	313
11.6.1. Экстракционные методы	314
11.6.1.1. Экстракция в системах жидкость-жидкость	314
Требования, предъявляемые к экстрагентам	315
Аппаратурное оформление процесса экстракции	317
Экстракторы периодического действия	317

Экстракторы непрерывного действия	319
11.6.1.2. Экстракционный метод (первая модификация)	322
11.6.1.3. Экстракционный метод (вторая модификация)	324
11.6.2. Ионообменный метод выделения и очистки алкалоидов	326
11.6.2.1. Характеристика ионитов	327
11.6.2.2. Процессуальная схема выделения алкалоидов	329
11.6.3. Электрохимический метод выделения и очистки алкалоидов (метод электродиализа)	333
11.7. Методы анализа алкалоидов	336
11.8. Методы разделения алкалоидов	340
11.8.1. Разделение алкалоидов на основе вакуум-разгонки и различной растворимости соединений	341
11.8.2. Избирательная экстракция жидкости жидкостью	342
11.8.3. Разделение алкалоидов по основности	343
11.8.4. Разделение алкалоидов методом колоночной распределительной хроматографии	345
11.8.4.1. Адсорбенты	346
Особенности технологии и характеристика основных сорбентов	347
11.8.4.2. Растворители	348
11.8.5. Разделение алкалоидов по функциональным группам структуры	351
11.8.6. Разделение алкалоидов методом колоночной хроматографии в технологии глауцина	351
11.8.7. Разделение алкалоидов спорыньи	353
11.9. Частная технология алкалоидных фитопрепаратов	355
11.9.1. Производство тропановых алкалоидов	355
11.9.2. Производство цитизина	359
11.9.3. Производство берберина бисульфата	361
11.9.4. Препараты раувольфии	363
11.9.4.1. Производство раунатина	365
11.9.4.2. Технология аймалина	368
Глава 12. Химия и технология гликозидов	371
12.1. Общая характеристика гликозидов	371
12.2. Свойства гликозидов	374
12.3. Классификация гликозидов	375
Технология гликозидов	376
12.4. Характеристика и технология фенолгликозидов	376
Различные фенолгликозиды	378
12.5. Цианогенные (цианофорные) гликозиды	380
Выделение амигдалина	382
12.6. Тиогликозиды (гликозиды, содержащие серу)	382
12.7. Антрахиноновые гликозиды (антрагликозиды)	384
12.7.1. Химическое строение, классификация, свойства	384
12.7.2. Распространение антрагликозидов в растениях и их применение в медицине	388
12.7.3. Характеристика и технология препаратов, содержащих антрагликозиды и их агликоны	389
12.7.3.1. Производство рамнила	390

12.7.3.2. Производство кофранала	392
12.7.3.3. Производство аитрасеннина	393
12.7.4. Методы анализа антрахинонов	395
12.8. Сердечные гликозиды	397
12.8.1. Химическое строение, классификация, свойства	397
12.8.2. Фармакологическое действие	399
12.8.3. Качественный и количественный анализ карденолидов	399
12.8.4. Распространение сердечных гликозидов в растениях	400
12.8.5. Технология сердечных гликозидов	401
12.8.5.1. Производство препаратов группы адонизида	402
Производство адонита	405
12.8.5.2. Производство лантозида	406
12.8.5.3. Производство абицина	409
12.8.5.4. Производство целанида (ланатозида С)	411
12.8.5.5. Производство строфантина-К	412
12.9. Флавоновые гликозиды	415
12.9.1. Общая характеристика флавоноидов	415
12.9.2. Общая технология флавоновых гликозидов	418
12.9.2.1. Производство фламина	419
12.9.2.2. Производство ликвиритона	422
12.9.2.3. Производство рутина	424
Интенсификация производства рутина	429
12.9.2.4. Разработка безотходной технологии рутина и кверцетина	430
12.10. Производство келлина	431
12.11. Ксантоны	435
12.12. Антоциановые гликозиды	439
12.13. Дубильные вещества	441
12.13.1. Характеристика	441
12.13.2. Растения, содержащие дубильные вещества	446
12.13.3. Свойства и методы анализа дубильных веществ	447
12.13.4. Производство танина	447
12.14. Сапонины	449
12.14.1. Характеристика сапонинов	449
12.14.2. Химическое строение и классификация	450
12.14.3. Физико-химические свойства	452
12.14.4. Анализ сапонинов	453
Качественный анализ	453
Количественный анализ	454
12.14.5. Применение в медицине	454
12.14.6. Общий метод выделения, разделения и очистки сапонинов	455
12.14.7. Технология сапонинов	456
12.14.7.1. Производство полиспонины	456
12.14.7.2. Производство сапарала	460
12.14.7.3. Производство глицирама	464
Глава 13. Кумарины	469
13.1. Характеристика кумаринов	469
13.2. Классификация кумаринов	471

13.3. Физико-химические свойства кумаринов	474
13.4. Применение кумаринов	475
13.5. Методы выделения кумаринов	476
Химические методы (метод Шпета)	476
Экстракционные методы	476
Хроматографические методы	477
13.6. Производство аммифурина	477
13.7. Анализ кумаринов	480
Глава 14. Фитостерины (стероиды, стеролы)	482
Глава 15. Лигнаны	486
15.1. Характеристика и классификация	486
15.2. Физико-химические свойства	488
Распространение в растениях и применение в медицине	489
15.3. Характеристика и технология препаратов, содержащих лигнаны	489
Глава 16. Эфирные масла	495
16.1. Характеристика эфирных масел	495
16.2. Распространение и анализ эфирных масел	497
16.3. Методы выделения эфирных масел	497
16.4. Применение эфирных масел	498
16.5. Производство алантона	498
Технология производства алантона	499
16.6. Иридоиды	501
Глава 17. Охрана труда и техника безопасности в производстве фитопрепаратов	504
Тестовые вопросы	506
ЧАСТЬ II. ТЕХНОЛОГИЯ СУММАРНЫХ (ГАЛЕНОВЫХ) ПРЕПАРАТОВ	506
ЧАСТЬ III. ТЕХНОЛОГИЯ НОВОГАЛЕНВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	523
Ответы	536
ПРИЛОЖЕНИЯ	538
Приложение 1. Надлежащая производственная практика: дополнительное руководство по производству лекарственных средств из растительного сырья (ВОЗ, 1996)	538
Приложение 2. Соотношение между единицами измерения давления	544
Приложение 3. Критические значения критерия Фишера	545
Приложение 4. Определение концентрации спирта в водно-спиртовых смесях	546
Литература	547
Алфавитный указатель	550

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебном пособии «Химия и технология фитопрепаратов» изложены технологические основы производства лекарственных препаратов из растений. Флора России насчитывает более 20 000 видов растений, из них исследовано приблизительно 2000. В качестве лекарственного сырья в медицинской практике используют примерно 400 видов растений, состав действующих веществ в них весьма разнообразен.

Общие вопросы характеристики производства фитопрепаратов изложены в первой части учебного пособия.

Технологические процессы производства фитопрепаратов на начальных стадиях аналогичны и включают измельчение сырья, экстрагирование, отстаивание, фильтрацию вытяжек и т.д. Поэтому эти вопросы представлены во второй части, посвящённой технологии галеновых (суммарных неочищенных) препаратов.

В третьей части учебного пособия изложены сведения о химии и технологии новогаленовых (суммарных очищенных) препаратов и производстве индивидуальных веществ (отдельных гликозидов, алкалоидов и др.). В связи с тем, что технология зависит от свойств выделяемых соединений, приведена общая химическая и физическая характеристика отдельных групп веществ. Затем представлена обобщённая и (в качестве примера) конкретная технология фитопрепаратов, обусловленная особенностями химической структуры выделяемых веществ.

Основная цель учебного пособия — обучить студентов логическому подходу к необходимости проведения отдельных стадий технологического процесса и обоснованию технологического режима, выбор которого зависит от анатомической структуры растительного сырья, химического строения и физико-химических свойств выделяемых соединений.

Технология — наука о способах и средствах проведения технологических процессов. Под технологическим процессом понимают «научно обоснованный и экспериментально проверенный комплекс действий, направленный на получение целевого продукта». Поэтому в

учебном пособии сначала изложены теоретические основы, а затем методы получения фитопрепаратов.

В учебном пособии приведены новые сведения о биотехнологии растительных тканей, методах экстракции и комплексной переработке растительного сырья, использовании сжиженных газов, оптимизации и моделированию технологических процессов, организации производства в соответствии с правилами GMP и ISO, в сравнительном аспекте изложены различные методы выделения алкалоидов, гликозидов, кумаринов, хромонов, дубильных веществ, сапонинов и т.д.

Авторы учебного пособия в течение многих лет читали курсы лекций по химии и технологии фитопрепаратов на факультете промышленной технологии лекарств в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, где готовят специалистов по направлению «технология готовых лекарственных средств и фитопрепаратов».

Учебное пособие предназначено и будет полезно для широкого круга студентов технологических, биологических и фармацевтических факультетов вузов, а также для специалистов химико-фармацевтических заводов, фирм, фармацевтических фабрик, производственных лабораторий и работников научно-исследовательских технологических лабораторий, занимающихся разработкой технологии фитохимических препаратов.

Авторы будут благодарны за любые замечания по материалам учебного пособия.

Авторы признательны научному редактору профессору Казанского государственного медицинского университета Л.А. Поцелуевой и рецензентам профессору О.М. Флисюку (Санкт-Петербургский технологический институт) и профессору Л.В. Красниковой (Санкт-Петербургский университет низкотемпературных и пищевых технологий) за полезные советы и обсуждение учебника.

Профессор С.А. Минина

Доцент И.Е. Каухова

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GMP	— качественная производственная практика (<i>Good Manufacturing Practice</i>)
ISO	— международная организация по стандартизации (<i>International Organization for Standardization</i>)
БАВ	— биологически активные вещества
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВР	— вспомогательная работа
ВФС	— временная фармакопейная статья
ГОСТ	— государственный стандарт
ГСО	— государственный стандартный образец
ГФ	— Государственная Фармакопея
ЛС	— лекарственное средство
НД	— нормативная документация
ОКК	— отдел контроля качества
ОПР	— опытно-промышленный регламент
ОСТ	— отраслевой стандарт
ОФС	— общая фармакопейная статья
ПАВ	— поверхностно-активное вещество
ПР	— промышленный регламент
ПУЭ	— правила устройства электроустановок
РПИ	— роторно-плёночный испаритель
РСО	— рабочий стандартный образец
ТО	— технологическая операция
ТП	— технологический процесс
ТС	— технологическая стадия
ТУ	— технические условия
УМО	— упаковочные и маркировочные операции
ФС	— фармакопейная статья
ФСП	— фармакопейная статья предприятия

**Сокращенные названия институтов,
используемые в учебнике**

- ВИЛАР** — Всесоюзный (ныне Всероссийский) научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
- ВМА** — Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (С.–Петербург)
- ВНИХФИ** — Всесоюзный (ныне Всероссийский) научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (Москва)
- ГНЦЛС** — Государственный научный центр лекарственных средств, ранее ХНИХФИ и ВНИИХТЛС (Харьков)
- ИФР** — Институт физиологии растений АН РФ (ранее АН СССР) им. К.А. Тимирязева (Москва)
- ЛХФИ** — Ленинградский химико-фармацевтический институт, позднее СПХФИ, с 1996 г. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия (СПХФА) (С.–Петербург)
- ХНИХФИ** — Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, несколько лет ВНИИХТЛС, ныне ГНЦЛС
- ИХРВ** — Институт химии растительных веществ (Ташкент)

ВВЕДЕНИЕ

Химия и технология фитопрепаратов — наука, изучающая теоретические основы и технологические процессы производства лекарственных препаратов из растительного сырья. В общей номенклатуре лекарственных средств приблизительно 40% составляют препараты растительного происхождения.

Технология — прикладная наука, базирующаяся на таких общенаучных и инженерных дисциплинах, как неорганическая и органическая химии, физическая и коллоидная химия, техническая механика, процессы и аппараты и др.

Учебная дисциплина «Химия и технология фитопрепаратов» на факультете промышленной технологии лекарств СПХФА включает три лекционных курса («Биотехнология растительных тканей», «Технология галеновых препаратов» и «Химия и технология фитопрепаратов») и, соответственно, три лабораторных практикума. Теоретические и практические знания, полученные на лекциях и лабораторных занятиях, студенты закрепляют во время прохождения технологической и преддипломной практики на химико-фармацевтических предприятиях. При освоении производственных технологических процессов студенты выполняют курсовые и дипломные проекты, при работе над которыми воспитывается творческое отношение к дисциплине. Инженер (от лат. *ingenium* — способность, изобретательность) — творец, т.е. на основании полученных знаний он должен думать о совершенствовании технологических процессов и повышении качества лекарственных препаратов, поэтому данная дисциплина предусматривает сравнительное изложение различных методов получения полупродуктов и лекарственных препаратов с оценкой их достоинств и недостатков. Изучив основы, специалист легко может разобраться в предлагаемых новых методах выделения или очистки лекарственных веществ и оценить их достоинства.

Основные понятия и термины

Вакуум — состояние среды, абсолютное давление которой меньше атмосферного.

Государственный стандартный образец (ГСО) — стандартный образец, параметры качества которого регламентированы фармакопейной статьей, утверждённой в установленном порядке. При анализе готовых лекарственных форм могут быть использованы рабочие стандартные образцы (РСО) лекарственных веществ (субстанций). РСО — образец серийной субстанции, отвечающий требованиям соответствующего стандарта качества ЛС.

Государственная фармакопея (ГФ) — сборник государственных стандартов (ГОСТ) качества ЛС, имеющий законодательный характер.

Извлечение (вытяжка) — полупродукт, получаемый в результате экстрагирования растительного сырья растворителем.

Лекарственные препараты — дозированные ЛС в определённой лекарственной форме.

Лекарственные средства (ЛС) — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, а также предупреждения нежелательной беременности, полученные из крови, плазмы крови, органов человека или животного, а также растений, микроорганизмов или минералов методами синтеза или с применением биологических технологий (ОСТ 91.500.05.001-00).

Лекарственная форма — придаваемое ЛС или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Материальный баланс — сравнение теоретически возможного и практически полученного выхода готового продукта (ОСТ 64-02-003-2002).

Настойки — окрашенные жидкие спиртовые или водно-спиртовые разбавленные извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Общая фармакопейная статья (ОФС) — государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля ЛС.

Организация-разработчик ЛС — организация, обладающая патентными правами на ЛС и авторскими правами на результаты его доклинических исследований.

Патентованные ЛС — ЛС, право на производство и продажу которых охраняется патентным законодательством Российской Федерации.

Предприятие-производитель ЛС — организация, осуществляющая производство ЛС в соответствии с требованиями настоящего Закона РФ.

Регистрационный номер — кодовое обозначение, присваиваемое ЛС при Государственной регистрации.

Серия — определённое количество лекарственного средства, полученного в результате одного технологического цикла. Основное требование к серии — её однородность.

Сертификат качества ЛС — документ, подтверждающий соответствие качества ЛС ГОСТу качества ЛС.

Стадия производства — совокупность технологических операций, приводящих к получению промежуточного продукта (на конечной стадии — конечного продукта), определяемого качественно (ОСТ 64-02-003-2002).

Субстанция — вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов.

Технология — наука о способах и средствах проведения технологических процессов.

Технологическая норма — регламентированные верхняя и/или нижняя границы технологически допустимых значений параметра процесса при проведении элемента операции (работы), отклонение за которые приводит к снижению выхода или качества (браку) продукции.

Технологическая операция (ТО) — элементарная часть технологической стадии, выполняемая за один приём отдельным оператором или работником (ОСТ 64-02-003-2002).

Технологический выход — процентное отношение количества полученной продукции к теоретически возможному количеству.

Технологический процесс (ТП) — комплекс действий, необходимых для получения готового продукта (ОСТ 64-02-003-2002).

Технические средства — совокупность орудий производства, необходимых для осуществления ТП.

Технологическая стадия (ТС) — звено технологического процесса, получение промежуточного (или конечного) продукта (ОСТ 64-02-003-2002).

Экстракты — концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья.

Характеристика биологически активных веществ

К биологически активным веществам (БАВ) относят соединения, активно воздействующие на организм человека и используемые в качестве лекарственных веществ.

Лекарственные препараты — дозированные ЛС в определённой лекарственной форме. В зависимости от общности ТП, применяемого сырья и (в ряде случаев) действия на организм выделяют 8 групп лекарственных препаратов: химические препараты, химико-фармацевтические препараты, фитохимические препараты, антибиотики, витамины, эндокринные препараты, иммунологические препараты, препараты радиоактивных изотопов.

- Химические препараты — индивидуальные химические соединения, вырабатываемые предприятиями химической промышленности для различных отраслей народного хозяйства и используемые в медицинской практике в качестве ЛС (например, натрия бромид, калия бромид, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат).
- Химико-фармацевтические препараты — химические вещества, вырабатываемые предприятиями химико-фармацевтической промышленности, как правило, на основе многостадийного тонкого органического синтеза. Эта группа препаратов включает противотуберкулёзные (фтивазид, изониазид и др.), местноанестезирующие (новокаин, тримекаин и др.), снотворные (фенobarбитал и др.), психотропные (аминазин, трифтазин и др.) и другие широко применяемые в медицинской практике ЛС. В общем

ассортименте лекарственных препаратов-субстанций химико-фармацевтические препараты составляют около 30%.

- Фитохимические препараты — лекарственные вещества, получаемые из растений, содержащие сложные комплексы лекарственных и сопутствующих веществ или различные индивидуальные вещества (например, алкалоиды, гликозиды, кумарины). Они обладают различным действием на организм и составляют около 40% общего ассортимента препаратов-субстанций. Производство фитохимических препаратов основано на использовании физико-химической технологии.
- Антибиотики — группа лекарственных веществ, получаемых на заводах медицинских препаратов на основе микробного синтеза. Они являются продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов. Производство антибиотиков основано на использовании определённых штаммов микроорганизмов, питательных сред и создании оптимальных условий для развития продуцента и накопления антибиотиков. Далее осуществляют выделение и очистку ценных продуктов. Антибиотики (например, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин) избирательно подавляют рост и развитие или вызывают гибель микроорганизмов.
- Витамины — группа химических органических соединений, необходимых в малых дозах для жизнедеятельности организма. В настоящее время витамины производят преимущественно на основе тонкого многостадийного органического синтеза на специализированных витаминных комбинатах. Витамины как ЛС нашли широкое применение для профилактики и лечения различных заболеваний.
- Органопрепараты — индивидуальные соединения или сложные комплексы БАВ, выделяемые из желёз внешней и внутренней секреции, различных органов и тканей животного организма. Они содержат, как правило, ферменты или гормоны (например, трипсин, химотрипсин, инсулин). Органопрепараты выпускают заводы медицинских препаратов, мясокомбинаты или химико-фармацевтические заводы.
- Иммунологические препараты — вакцины и сыворотки, используемые для профилактики или лечения инфекционных заболеваний. Вакцины и сыворотки преимущественно производят в научно-производственных учреждениях или санитарно-эпидемиологических станциях. Иммунизация — метод создания искусственного

иммунитета (невосприимчивости организма к инфекционным болезням) у людей и животных.

- Пассивная иммунизация — введение сывороток или сывороточных фракций крови иммунизированных животных. Эти иммунологические препараты содержат готовые антитела. Антитоксические сыворотки направлены против ядовитых продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (например, противостолбнячная или противогангренозная сыворотка), антибактериальные и противовирусные — против соответствующих возбудителей (например, иммуноглобулины сибиреязвенные, иммуноглобулин противогриппозный).
- Активная иммунизация — введение вакцин, содержащих антигены и стимулирующих образование антител в организме. Вакцины (например, противотуберкулёзная, против оспы, чумы, холеры) — препараты, получаемые из микроорганизмов (бактерий, вирусов) или продуктов их жизнедеятельности. Различают вакцины живые, убитые, химические и анатоксины. Активная иммунизация приводит к развитию стойкого иммунитета.
- Препараты радиоактивных изотопов внедрены в медицинскую практику сравнительно недавно. Изотопы — атомы, обладающие одинаковыми химическими свойствами, но разной массой ядра.
 - Радиоактивные изотопы с малой активностью излучения используют для диагностических целей, а также для изучения фармакокинетики новых лекарственных препаратов. Эти радиоактивные препараты имеют короткий эффективный период полураспада, что обуславливает незначительную лучевую нагрузку на организм. Для диагностики применяют, например, Te^{99} (диагностика опухолей головного мозга), J^{131} (исследование функций щитовидной железы, печени и др.), Na^{24} (для определения скорости кровотока).
 - Радиоактивные изотопы с большой активностью используют при лечении ряда заболеваний, в основном для лучевой терапии злокачественных новообразований.

Этапы развития производства фитопрепаратов

Растения служили первыми лекарствами, использованными человеком ещё в глубокой древности для борьбы с болезнями. Применение лекарственных растений носило эмпирический характер, но по

мере накопления наблюдений появилась и развивалась народная медицина. Наибольшего развития она достигла в Египте, Китае, Индии. Первоначально люди использовали для лечения растения в натуральном виде.

- Выдающийся врач Древней Греции, признанный отцом современной медицины, Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) и его последователи считали, что в природе даны лекарства в готовом виде, а также в оптимальном сочетании и состоянии. Растения принимали в измельчённом виде (в порошках) или в смеси с мёдом и вином.

- Следующий этап развития производства фитопрепаратов связан с именем известного римского ученого-энциклопедиста Клавдия Галена (131–201 гг. н.э.), выдающегося врача, математика, фармацевта и философа (рис. 1). Гален систематизировал биологические и медицинские знания своего времени. Он написал более 300 сочинений, некоторые из них посвящены фармации. Заслуги Галена в области получения фитопрепаратов следующие.

- Гален опроверг суждения последователей Гиппократа, утверждая, что в природных средствах содержатся полезные и вредные вещества, которые необходимо отделять друг от друга. Он впервые ввёл в лечебную практику новые ЛС в виде частично очищенных БАВ, извлечённых из растений.

- Гален стремился к отделению фармацевтической деятельности от медицинской.

- Он разработал и описал получение препаратов в соответствии с техническими возможностями своего времени. В основе их технологии находились различные физико-механические процессы: измельчение, выжимание соков, настаивание или отваривание с водой, вином, уксусом, а также смешение и др.

Таким образом, производство фитопрепаратов неразрывно связано с развитием фармации. Слова с корнем «фарм» впервые возникли в Древнем Египте. Право изготавливать лекарства имели лишь люди, принадлежавшие к высшей



Рис. 1. Клавдий Гален (131–201 гг. н.э.).

касте священнослужителей. Они считали, что всё лечебное дело находится под покровительством бога Тота, которого называли «фармаци» в смысле «исцелитель», «избавитель». Отсюда произошло название «Фармация» (от греч. *pharmakon* — лекарство) и другие однокоренные слова.

На первых этапах развития фармации изготовлением лекарств из растений занимались врачи. Каждый врач имел свои запасы лекарственного сырья, хранившиеся в специальных помещениях (кладовой, амбаре). Отсюда произошло слово «аптека» (от греч. *apotheke* — склад, кладовая).

Впервые отделение фармации от медицины произошло у арабов в 765 г. В Багдаде была открыта первая аптека, которой руководил фармацевт (а не врач).

- На Востоке широкую известность получил выдающийся среднеазиатский ученый-энциклопедист Абу Али Ибн Сина (980–1037 гг.), известный в Европе под именем Авиценны. Авиценна — автор капитального труда «Канон врачебной науки», состоящего из пяти книг, две из них посвящены лекарствоведению. В своих трудах Авиценна приводит не только характеристику лекарства, но описывает сырьё, а также методы их изготовления и употребления ЛС. Ибн Сина выдвинул ряд положений и идей, получивших признание лишь спустя несколько веков. Он призывал ценить опыт как источник истины, исходить из знаний реального мира. Учёный выступал против царивших в современной ему медицине суеверий, противопоставлял им рациональные средства терапии и гигиены, высказал предположение о невидимых существах, способных вызывать лихорадочные заболевания и распространяться через воздух, воду и почву. Арсенал лекарств Ибн Сина дополнил новыми, доведя их до нескольких сотен. Разумны и целесообразны гигиенические требования «Канона». Основные из них — физические упражнения, рациональное питание, умеренность во всём и поддержание чистоты тела. Гуманист, носитель передовых взглядов Абу Али Ибн Сина оказал сильнейшее влияние на многие поколения учёных, утверждая естественнонаучную сущность медицины и взаимосвязь организма с внешней средой.

В эпоху феодализма большое влияние на развитие технологии лекарств оказала алхимия. Как известно, алхимики стремились к превращению неблагородного металла в благородный с помощью воображаемого «философского камня». В результате алхимиками

был открыт ряд новых веществ, усовершенствованы такие процессы, как фильтрация, кристаллизация и перегонка. Для этого периода характерно применение лекарств, содержащих много ингредиентов.

- В XVI веке зародилось новое учение, получившее название ятрохимии (лечебной химии). Для лечебных целей всё больше начали применять открытые алхимиками новые химические соединения. Наиболее известным приверженцем ятрохимии являлся врач Теофраст Парацельс Гогенгейм (1493—1541 гг.) (рис. 2). В соответствии с его учением организм человека представляет собой совокупность определённых химических веществ в определённых соотношениях, нарушение которых и есть болезнь. Для восстановления здоровья в больной организм необходимо вводить недостающие химические вещества. Парацельс (как и Гален) утверждал, что для лечения не нужно использовать целое растение, а только выделенное из него «действующее начало», поэтому в лечебной практике он использовал извлечения из растений и органов животных в виде спиртовых настоек, экстрактов, эликсиров и др. В этот период начали применять в лечебной практике разные химические препараты, в основном соли металлов (например, было предложено использовать соли ртути для лечения сифилиса).
- Препараты, получаемые главным образом из растительного и животного сырья путём извлечения действующих веществ и освобождения их от балластных, а также препараты-смеси были названы в XVI веке в честь Галена галеновыми препаратами. В XIX и XX веках к галеновым были также отнесены суммарные очищенные препараты, получаемые из растений (новогаленовые), а также различные дозированные препараты.

В Древней Руси народная медицина развивалась самобытным путём. В качестве ЛС применяли растительные материалы и продукты минерального и животного происхождения. Лекарства называли «зелия», «целебные снадобья», «водицы», «питие», «порохи» (порошки). В XI веке уже готовили из лекарственных



Рис. 2. Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст из Гогенгейма, известный под именем Парацельса (1493—1541 гг.).

растений соки, настои, отвары и ароматные воды. Лекарства изготавливали и отпускали в травяных, «зеленых» и москательных лавках, являвшихся по существу прообразами аптек и заводов. Данные народной медицины собирали и использовали для лечения монахи. В 1091 г. епископ Ефрем Переяславский организовал при монастыре первые больницы. В 1581 г. в Московском Кремле открыли «царскую» аптеку для обслуживания царя и его семьи. Первая аптека для обслуживания населения была открыта в Москве в 1673 г., а в Петербурге — в 1704 г. К концу XVIII века в России насчитывалось уже около 100 аптек. По приказу Петра I были созданы Петербургский и Московский аптекарские огороды, где выращивали лекарственные растения.

- Большой вклад в систематизацию сведений народной медицины о лекарственных растениях и выявление отечественных лекарственных растений внёс академик И.И. Лепехин (1740–1802), ученик М.В. Ломоносова, обследовавший с учениками лекарственную флору Урала и Севера европейской части России. В 1778 г. он издал первую Гражданскую Фармакопею (от греч. *pharmakopoiia*, *pharmakon* — лекарство, *poieo* — делаю).
- Научными центрами по развитию фармации являлись Московский университет и Медико-хирургическая Петербургская Академия. В этот период наибольший вклад в развитие технологии и анализа ЛС внесли академик В.М. Севергин (1765–1826), читавший в Медико-хирургической Академии курс лекций «Химических наставлений» и издавший в 1800 г. курс исследования лекарств, где уделено большое внимание приготовлению и анализу галеновых препаратов, а также профессор Медико-хирургической Академии А.П. Нелюбин (1785–1858), издавший в 1827 г. руководство «Химико-врачебные предписания, приготовления и употребления лекарств». В Московском университете теоретические основы фармации разрабатывал проф. А.А. Иовский (1796–1858), читавший лекции по фармации и издавший руководства «Начертание фармации» (1838) и «Фармация» (1848).

Развитие химии положило начало научному исследованию лекарственных растений и позволило выделить из них ряд химических веществ, обладающих биологической активностью. Интенсивному развитию фитохимии в XIX веке способствовало открытие в 1806 г. первого алкалоида — морфина, выделенного фармацевтом Сертюрнером (рис. 3), и установление его биологической активности. Исследование химического состава растений, особенно используемых

в народной и научной медицине, в этот период привело к выявлению большого количества алкалоидов, различных групп гликозидов, витаминов и других веществ.

В этот период наиболее известны работы, посвящённые химическому анализу растительного сырья, выполненные профессором фармации Юрьевского (Тартуского) университета Г. Драгендорфом и швейцарским фармакологом и фитохимиком профессором А. Чирхом. Драгендорф с учениками разработал систематический ход качественного анализа на различные химические вещества в лекарственных растениях и опубликовал в 1890 г. справочное руководство «Лекар-



Рис. 3. Сертюнер.

ственные растения различных народов и времён, их применение, важнейшие химические вещества и история», где приведены сведения по 12 000 видам растений. Профессор А. Чирх в начале XX века составил и издал подробное руководство по анатомии растений и химическому составу лекарственного растительного сырья.

Промышленное производство лекарств появилось в Западной Европе в XIX веке, а во второй половине XIX века уже возникла самостоятельная фармацевтическая промышленность, производящая разнообразные препараты.

Развитие химико-фармацевтической промышленности в России

В дореволюционной России в начале XX века химико-фармацевтической промышленности как таковой не существовало. Это связано с особенностями исторической обстановки, главным образом, с существованием аптечной привилегии — специального закона, изданного ещё в 1701 г. Петром I в связи с необходимостью быстрого развития сети аптек. Согласно этому закону, производство лекарств разрешалось только учреждениям аптечного типа, т.е. он защищал интересы их владельцев. Боязнь конкуренции вызвала резкое сопротивление владельцев аптек в России переходу к методам заводской заготовки лекарств и галеновых препаратов. Предприниматель, желающий открыть укрупнённое предприятие по производству

лекарств, должен был купить аптеку, а вместе с ней — аптечную привилегию, а затем под видом аптечной лаборатории развивал обычно небольшое индустриальное производство галеновых препаратов или лекарств. Необходимость покупки аптечной привилегии, стоившей довольно дорого, обозначала по существу омертвление части капитала и не могла способствовать развитию сети крупных предприятий.

Спротивление владельцев аптек было сломлено лишь Указом от 11 мая 1898 г., которым было разрешено «производство сложных фармацевтических препаратов в особо устроенных фабриках, лабораториях и отделениях химических заводов» при условии, что управляющими этих предприятий были магистры фармации или химики с высшим образованием. После появления этого Указа началось развитие сети индустриализированных предприятий, однако большинство из них были небольшими, а индустриализация — весьма примитивной. Развитию химико-фармацевтической промышленности препятствовали также низкий уровень химической и машиностроительной промышленности и большие пошлины, накладываемые царским правительством на сырьё. Пошлины на ввозимые товары в этот период были значительно ниже, чем на исходное сырьё для их производства, т.е. лекарственное сырьё было выгоднее вывозить за границу, а оттуда импортировать готовые лекарственные препараты. Например, цитварная полынь, произрастающая в Чимкентской области (Казахстан), в большом количестве вывозилась в Германию, а Германия экспортировала в Россию чистый сантонин по высокой цене.

Перед I Мировой войной общая потребность страны в химико-фармацевтических препаратах выражалась суммой 14,6 млн руб, из них в России производили лекарств на 1,3 млн руб. Несколько лучше других было развито галеновое производство. В начале XIX века галеновые препараты начали изготавливать кустарным способом в аптечных лабораториях. Лишь в 80-х годах в России наряду с аптечным появилось фабричное производство галеновых и фармацевтических препаратов. В 1882 г. в Москве появился завод Келлера «Объединение Келлер и К^о». В 1883 г. было организовано заводское производство отечественного сантонина в Чимкенте. В Петербурге в 1896 г. открылся «Завод военно-врачебных заготовлений», а в 1907 г. — завод «Фармакон». В 1912 г. в Москве возник завод «Объединение Феррейн и К^о» и др. Однако основной капитал этих фирм принадлежал иностранцам, преимущественно немцам.

- Во время I Мировой войны, когда был прекращён ввоз лекарств, поступавших в основном из Германии, а спрос, особенно военного ведомства, возрос, обострилась проблема производства отечественных медицинских препаратов, что стимулировало развитие в России химико-фармацевтической промышленности. В это время под руководством А.Е. Чичибабина в Москве был открыт алкалоидный завод, на котором было организовано производство опийных алкалоидов. Однако развитие промышленности в этот период проходило односторонне, в основном оно было направлено на удовлетворение потребностей военного ведомства.
- Разностороннее развитие химико-фармацевтической промышленности получила в 20–30-е годы XX века, когда были построены такие крупные заводы, как «Акрихин» под Москвой, им. М.В. Ломоносова в Киеве, «Красная звезда» и «Здоровье трудящимся» в Харькове и др. В этот период были созданы необходимые условия для планомерного развития крупной химико-фармацевтической промышленности. По мере роста производительных сил страны, в частности, развития химической промышленности и машиностроения, расширялась и крепла отечественная химико-фармацевтическая промышленность. К началу Великой Отечественной войны потребность в стране в лекарственных препаратах была преимущественно удовлетворена отечественными препаратами. Импортировали лишь отдельные препараты, в основном из тропического и субтропического сырья. Объём выпускаемых препаратов к этому времени увеличился в 6 раз по сравнению с дореволюционным периодом. Во время Великой Отечественной войны большое количество химико-фармацевтических заводов было построено и реконструировано в Сибири (например, Томский, Анжеро-Судженский, Новосибирский, Тюменский заводы).
- Бурно развивалась химико-фармацевтическая промышленность в послевоенный период. Несмотря на то, что многие заводы были разрушены во время войны, объём производства лекарств по стоимости уже в 1945 г. достиг довоенного уровня, а в 1948 г. была полностью восстановлена выработка всех видов изделий, изготавливаемых в довоенное время. Заново была создана и развилась одна из важнейших и перспективных отраслей химико-фармацевтической промышленности — производство антибиотиков.
- В 2001 г. ёмкость фармацевтического рынка России оценивали в 3–3,5 млрд долларов, при этом отечественные препараты составляли более 53%. Была поставлена задача повышения количества

отечественных лекарств до 70%, так как они в 1,5–2 раза дешевле зарубежных аналогов. Выпуск лекарственных препаратов осуществляется около 600 предприятий, при этом их мощности использованы лишь на 50%. Только 19% выпуска отечественных препаратов финансируется из Государственного бюджета, остальное количество — из регионального бюджета или частных фирм. Значительно снижен выпуск индивидуальных веществ, выделяемых из растений (алкалоидов, гликозидов и др.), и увеличен выпуск галеновых препаратов. Практически во всех видах производств лекарственных препаратов растительного происхождения отмечены прирост производственных мощностей и снижение уровня их использования из-за недостатка лекарственного растительного сырья при стойком дефиците в аптечной сети готовых растительных препаратов отечественного производства (табл. 1).

— Лицензии на право производства, хранения и реализации данной продукции имеют 82 предприятия, из них 18 предприятий фармацевтической промышленности (специализированные на выпуске ЛС) и 29 фармацевтических фабрик.

Таблица 1. Динамика производственных мощностей действующих производств по выпуску препаратов из растительного сырья

Производственные мощности	Единицы измерения	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Настойки и экстракты					
всего	тонны	1137,0	1250,0	1300,0	1450,0
уровень использования	%	83,7	70,7	79,01	56,36
<i>В том числе:</i>					
жидкие					
всего	тонны	969,0	1072,0	1121,4	1248,2
уровень использования	%	86,8	72,1	64,8	58,2
густые					
всего	тонны	150,0	160,0	160,0	182,0
уровень использования	%	62,0	60,3	54,8	45,0
сухие					
всего	тонны	18,0	18,0	18,6	19,8
уровень использования	%	96,4	80,1	72,2	45,0
Эликсиры (бальзамы)					
всего	тонны	110,0	110,0	110,0	122,8
уровень использования	%	86,0	88,4	85,2	76,4

- Основные производители по объёму выпускаемой продукции жидких спиртосодержащих ЛС — ОАО «Дальхимфарм», ОАО «Ай-Си-Эн Томск», ЗАО «Брынцалов-А», ОАО «Екатеринбургская фармацевтическая фабрика», ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика», АО «Тверская фармацевтическая фабрика», ЗАО «Ростовская фармацевтическая фабрика», ФГУП «Нижегородский завод лекарственных препараты «Фитофарм-НН».
- С целью подготовки инженерных кадров для руководства производством лекарственных препаратов на химико-фармацевтических предприятиях в 1945 г. в Ленинградском фармацевтическом институте был открыт химико-технологический факультет, и институт был переименован в Ленинградский химико-фармацевтический институт (ЛХФИ). Наряду с подготовкой провизоров, осуществляемой с 1919 г., в ЛХФИ готовили специалистов инженеров химиков-технологов по производству БАВ: инженеров химиков-технологов по производству продуктов микробного синтеза, инженеров химиков-технологов по производству лекарственных веществ на основе тонкого органического синтеза, инженеров химиков-технологов по производству фитохимических препаратов и готовых ЛС. С целью подготовки инженеров химиков-технологов в 1956 г. доцентом Ю.К. Сандером (1889—1969) было издано учебное пособие «Технология и оборудование галеновых производств». В настоящее время ЛХФИ переименован в Санкт-Петербургскую государственную химико-фармацевтическую академию (СПХФА), а химико-технологический факультет — в факультет промышленной технологии лекарств (ФПТЛ). На ФПТЛ готовят инженеров-технологов по следующим направлениям: биотехнология лекарственных веществ, химическая технология лекарственных веществ, технология готовых ЛС и фитопрепаратов.

Классификация фитопрепаратов

В растительном сырье содержатся разнообразные по химическому составу вещества, как общие для всех высших растений (например, полисахариды, белки, соли), так и специфические для определённых растений. С медико-фармацевтической и технологической точек зрения химические вещества растений условно подразделяют на действующие, сопутствующие и балластные. Одни и те же вещества в

одних случаях являются балластными, в других — действующими (например, ферменты, пектиновые и дубильные вещества), поэтому приведённое подразделение следует рассматривать применительно к каждому конкретному растительному сырью и получаемому из него лекарственному препарату.

• Действующие (или биологически активные) вещества — соединения, оказывающие специфическое лечебное действие на организм человека. Именно их наличие обуславливает ценность каждого вида лекарственного растительного сырья. К ним относят различные группы алкалоидов и гликозидов, кумарины, витамины, эфирные масла, фенолы и другие группы веществ.

— Алкалоиды — группа природных азотсодержащих веществ основного характера, обладающих разнообразной фармакологической активностью. Растения обычно содержат несколько алкалоидов (в виде солей), их количественное содержание варьирует от долей процента до 1–3 %.

— Гликозиды относятся к эфирам типа ацеталей и состоят из агликонов и сахаров. В зависимости от химической природы агликонов их подразделяют на антрахиноновые, флавоновые, производные циклопентанопергидрофенантрена и др.

— Дубильные вещества (таннины) — растительные многоатомные фенолы, способные образовывать с белками нерастворимые соединения, обладающие вяжущим действием.

— Эфирные масла — летучие органические вещества, относящиеся к классу терпеноидов. Содержание их обуславливает специфический запах растений. Эфирные масла обладают бактерицидной и бактериостатической активностью.

— Кумарины — природные вещества, производные бензо- α -пирона, различающиеся характером присоединённых заместителей. Кумарины представляют собой кристаллические вещества, при нагревании обладающие способностью к возгонке.

— Лигнаны — природные вещества, состоящие из двух фенилпропановых циклов (фенилпропаноиды). Многие из них могут оказывать антиоксидантное и мембраностабилизирующее действия.

• Сопутствующие вещества — соединения, близкие к действующим веществам по некоторым физико-химическим свойствам, особенно по растворимости в определённых экстрагентах. Сопутствующие вещества не оказывают специфического действия на организм, но

способны потенцировать действие лекарственных веществ (например, микроэлементы, углеводы и др.), ускорять или замедлять всасывание действующих веществ (сапонины облегчают всасывание сердечных гликозидов, дубильные вещества тормозят всасывание ряда веществ и т.д.) или являются безвредными.

- Балластные вещества — соединения, оказывающие нежелательное действие на организм человека (например, смолы, при ряде заболеваний — эфирные масла, дубильные вещества). Они влияют на стабильность лекарственных веществ (например, ферменты катализируют гидролиз различных видов гликозидов, дубильные вещества и сапонины способны образовывать нерастворимые комплексы с алкалоидами, следы тяжёлых металлов катализируют процессы окисления) или затрудняют проведение ТП (например, слизи, пектиновые вещества, жирные масла), а также могут разлагаться при хранении и вызывать образование осадков, влияющих на сроки годности жидких фитопрепаратов (настойки, жидких экстрактов, соков). Поэтому при получении фитопрепаратов от балластных веществ стремятся избавиться.

Препараты, получаемые на предприятиях из растительного сырья (фитопрепараты), классифицируют на четыре группы.

1. Суммарные (нативные), или галеновые, препараты.
2. Суммарные максимально очищенные, или новогаленовые (неогаленовые), препараты.
3. Препараты индивидуальных веществ, выделяемых из растений (алкалоиды, гликозиды, кумарины и др.).
4. Комплексные (комбинированные) препараты (содержат наряду с лекарственными веществами, полученными из растений, химические, химико-фармацевтические субстанции, витамины, гормоны и т.д.).

Суммарные (нативные), или галеновые, препараты

Препараты этой группы составляют около 40 % общей номенклатуры фитопрепаратов. К ним относят настойки, жидкие, густые и сухие экстракты, соки растений, сборы-смеси измельчённых растений. Эти препараты содержат лекарственные (биологически активные), а также различные группы сопутствующих, иногда, балластных веществ. Эта группа препаратов, несмотря на длительный опыт их применения и наличие ряда недостатков, не потеряла своего значения и в настоящее время. Действие галеновых препаратов

часто неравноценно выделенным из них очищенным действующим веществам.

- При исследовании причин неравноценности препаратов, содержащих одни и те же действующие вещества, было установлено важное значение не только действующих веществ, но и их состояний в препарате (нативного комплекса). Во многих суммарных галеновых препаратах действующие вещества входят в состав сложных полукolloидных комплексов, будучи связаны с дубильными веществами, углеводами и другими второстепенными компонентами растительного сырья. Например, сердечные гликозиды, содержащиеся в наперстянке, входят в состав сложных глюкозаноидов, т.е. соединений гликозидов с дубильными веществами, обладающих по сравнению с «чистыми» гликозидами более мягким и длительным действием. Как правило, гликозиды содержатся в наперстянке и суммарных препаратах в виде тетразидов и триозидов («первичные» гликозиды), а при выделении индивидуальных соединений часто получают «вторичные» гликозиды (дигитоксин, дигоксин) с меньшим количеством молекул сахара, что отражается на растворимости гликозидов, скорости действия и выделения из организма.
- Алкалоиды, входящие в состав галеновых препаратов, содержатся в них в виде левовращающих стереоизомеров, оказывающих более сильное терапевтическое действие, чем их рацематы, которые могут быть получены при длительной очистке в процессе выделения из растительного сырья.
- Вышеперечисленные факторы привели к появлению понятия о «нативном», т.е. природном, естественном состоянии действующих веществ.
- Кроме того, компоненты фитопрепаратов, «сопутствующие» действующим веществам, не будучи химически связаны с последними, иногда способствуют развитию их действия, улучшая их всасывание в желудочно-кишечном тракте (например, сапонины повышают проницаемость слизистой оболочки желудка, углеводы улучшают растворимость некоторых действующих веществ).
- Между отдельными действующими веществами часто развивается синергизм или, наоборот, антагонизм (в последнем случае возможно не только ослабление эффекта того или иного вещества, но и уменьшение его токсичности).

- Специфичность терапевтического действия суммарных фитопрепаратов во многом зависит от наличия в их составе различных микроэлементов, часто экстрагируемых из растений в виде солей с органическими кислотами или комплексных соединений.

– Учение о микроэлементах было развито академиком В.И. Вернадским (1863–1945). Микроэлементы (например, Mn, Co, B, Cu, Mo, Ni, As, Ag, Au, I, Fe) — химические элементы, присутствующие в растениях и суммарных неочищенных препаратах в низких концентрациях (0,001–0,010%) в отличие от P, S, Si, Mg, Ca, Cl, K, Na, содержащихся в сырье в количестве от 1 до 0,1%. В различных растениях содержатся специфические микроэлементы. Микроэлементы жизненно необходимы человеческому организму. Они входят в состав разнообразных БАВ — ферментов, витаминов, гормонов и др. Например, кобальт является составной частью витамина B₁₂, железо содержится в гемоглобине, цинк и кобальт входят в состав инсулина. Наличие микроэлементов потенцирует действие ряда лекарственных веществ, в частности сердечных гликозидов.

– Недостаток (как и избыточное поступление) микроэлементов в организме может привести к возникновению различных заболеваний и патологических состояний, например при дефиците железа развивается анемия, йода — эндемический зоб, при дефиците марганца возможно нарушение тканевого дыхания и жирового обмена. Различные заболевания в свою очередь могут вызвать изменение содержания микроэлементов в крови, что может быть использовано в диагностических целях.

Основные достоинства настоек и экстрактов.

- Простота технологии.
- Большая доступность и небольшая стоимость.
- Широкий спектр действия и, как правило, меньшая токсичность по сравнению с индивидуальными веществами. Поэтому их применение рекомендовано при хронических заболеваниях, когда необходим длительный приём лекарственных препаратов.

Основные недостатки настоек и экстрактов.

- В ряде случаев их трудно стандартизировать, многие из них не анализируются на содержание действующих веществ.
- Их применяют только перорально или наружно.
- Они обладают свойством «старения» с нарушением состава препарата с образованием осадка.

Суммарные очищенные (новогаленовые) препараты

К этой группе относят смеси действующих веществ, по возможности очищенные не только от балластных, но и от сопутствующих веществ. Они содержат преимущественно нативный комплекс отдельных групп действующих веществ — алкалоидов, гликозидов, кумаринов и т.д. Эта группа препаратов составляет около 15% общей номенклатуры фитопрепаратов.

Новогогаленовые препараты были созданы в процессе совершенствования технологии экстрактов путём их очистки от балластных веществ. Производство препаратов этой группы возникло во второй половине XIX века в Германии. Первым препаратом был дигипурат, содержащий смесь сердечных гликозидов (карденолидов) из листьев наперстянки пурпуровой.

Новогогаленовые препараты более устойчивы при хранении по сравнению с галеновыми, обладают постоянством действия на основе более строгой стандартизации, не вызывают побочных эффектов, обусловленных наличием балластных веществ, их можно применять парентерально. Их выпускают в виде консервированных и стандартных жидких продуктов, предназначенных для перорального, наружного или инъекционного применения, или в виде твёрдых, как правило, таблетированных препаратов. Производство новогогаленовых препаратов характеризуется индивидуальным подходом к получению отдельных продуктов или их групп.

Препараты индивидуальных веществ, выделяемых из растений

Эти препараты составляют около 25% общей номенклатуры фитопрепаратов. Их применяют перорально и в виде инъекций.

Производство препаратов основано на многостадийном ТП, включающем разнообразные физико-химические методы разделения и очистки БАВ. Эта группа препаратов строго стандартизована.

Комплексные препараты

Препараты этой группы (например, аллохол, валокордин, беккарбон), содержащие наряду с растительными и другие лекарственные вещества, составляют около 20% общей номенклатуры препаратов.

Технико-экономические особенности производства фитопрепаратов

Структура завода

Предприятия химико-фармацевтической промышленности, выпускающие фитохимические препараты, построены по цеховому принципу, т.е. состоят из комплекса специализированных отделений (цехов). Производственная программа завода расчленена между отдельными цехами.

В зависимости от характера выполняемой работы цеха можно подразделить на основные, вспомогательные и подсобные.

- Основные цеха занимаются непосредственным изготовлением продукции завода (например, галеновый цех, цех производства морфина).
- Вспомогательные цеха обслуживают основные и таким образом также участвуют в выполнении производственной программы. К ним относят, например, компрессорный цех, котельную, ремонтные мастерские.
- Подсобные цеха (например, картонажный, стеклодувный) не имеют прямой связи с основным производством, но их продукцию полностью или частично используют основные цеха.

В зависимости от масштаба производства цеха состоят из ряда отделений и участков. Отделение цеха представляет собой собрание отдельных машин или аппаратов, выполняющих в разных условиях однотипную работу (измельчение, экстракцию, сушку и т.п.) или объединяющих ряд стадий ТП. Планирование отделений цеха и расположение различных машин и аппаратов должно учитывать последовательность ТО и организацию производственного потока в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98.

Принципы расположения аппаратуры в цехах

Правильное расположение аппаратуры в цехах при соблюдении требований охраны труда и удобства её обслуживания служит важной составляющей организации труда.

При расстановке оборудования необходимо соблюдение следующих принципов.

- Движение сырья, полупродуктов и готовых препаратов должно происходить по наиболее короткому пути и в одном направлении (отсутствие встречных потоков).

- Один производственный процесс не должен мешать другому.
- Соблюдение правил охраны труда и техники безопасности.
- Осуществление максимальной механизации и автоматизации производства с целью снижения трудоёмкости операций и повышения производительности труда.

Наивысшая форма организации производства — создание автоматической поточной линии.

Технико-экономические особенности производства фитохимических препаратов

Производство фитопрепаратов относится к крупносерийным (т.е. в течение года периодически, например в течение месяца, квартала, осуществляют выпуск однотипной продукции) и лишь иногда носит массовый характер (т.е. в течение года выпускают одну и ту же продукцию).

Наряду с общими признаками, присущими химико-фармацевтической промышленности, производство фитохимических препаратов имеет следующие основные особенности.

- Малотоннажность выпускаемой продукции. Это особенно характерно для суммарных очищенных и индивидуальных веществ. Например, сердечные гликозиды и некоторые алкалоиды (эргометрин, скополамин, галантамин и др.) выпускают в количестве единиц, десятков и сотен килограммов, что обусловлено их низкими терапевтическими дозами (доли миллиграмма).
- Высокий материальный индекс (количество сырья, необходимое для получения одной единицы продукции). Для новогаленовых препаратов и индивидуальных веществ он может составлять от 300 до 50 000. В связи с низким содержанием действующих веществ в растительном сырье ТП на первых стадиях заключается в переработке больших количеств растительного сырья, а на последних — может завершаться в лабораторных условиях. Высокий индекс также определяется низким выходом лекарственных веществ. Высокая материалоёмкость приводит к образованию большого количества отходов, нередко плохо утилизируемых.
- Большой ассортимент выпускаемой продукции, часто достигающий на одном предприятии 50—100 наименований препаратов и более.
- В связи с малотоннажностью и большим ассортиментом выпускаемой продукции используется совмещённая аппаратурная схема производства, т.е. на одной аппаратурной схеме крупными сериями

получают близкие по технологии препараты. Это позволяет использовать крупногабаритное оборудование, экономически обосновывает механизацию и автоматизацию ТП, повышает производительность труда и улучшает условия работы.

- Высокие требования к чистоте получаемых продуктов, особенно для парентерального применения.
- Большое разнообразие ТП.
 - Для производства нативных суммарных препаратов используют малостадийный ТП.
 - Производство суммарных очищенных и индивидуальных препаратов отличается многостадийностью.
 - Значительным различием ТП характеризуется выделение алкалоидов, различных групп гликозидов, кумаринов и других веществ.
- Значительные затраты на сырьё и вспомогательные материалы, в структуре цеховой себестоимости составляющие 70–80% (из них соотношение затрат на сырьё и растворители равно 5:4 соответственно), особенно при производстве очищенных препаратов.
- Высокие требования к охране труда и технике безопасности, что обусловлено использованием больших количеств огневзрывоопасных и токсичных растворителей, а в ряде случаев — сильнодействующего растительного сырья.

Основные направления развития производства фитопрепаратов, позволяющие увеличить их выход и качество, снизить себестоимость и трудоёмкость, повысить фондоотдачу и рентабельность.

- Совершенствование технологии уже известных фитохимических препаратов с целью увеличения их выхода, повышения качества и снижения материалоемкости.
- Разработка комплексной безотходной технологии ряда лекарственных веществ из основного вида сырья. Часто из растительного сырья (например, корня солодки) получают один препарат, не реализуя возможности извлечения других ценных веществ.
- Внедрение в производство новейших методов физико-химической технологии для разделения и очистки выделяемых веществ, более совершенного оборудования для экстракции и обработки полупродуктов.
- Снижение стоимости растительного сырья за счёт сокращения затрат при его заготовке.

- Использование сырья с повышенным содержанием действующих веществ за счёт внедрения различных аграрно-технических мероприятий и методов селекции.
- Применение более дешёвых растворителей, замена реактивных растворителей на технические, усовершенствование способов регенерации растворителей и использование шрота (отработанного растительного сырья).
- Совершенствование методов постадийного контроля в производстве фитохимических препаратов и разработка методов более объективного контроля качества галеновых препаратов.
- Внедрение и организация производства в соответствии с Международными стандартами производства и контроля за качеством [Качественная производственная практика (*Good Manufacturing Practice — GMP*) и Международная организация по стандартизации (*International Organization for Standardization — ISO*)].

Нормативная документация по производству и оценке качества фитопрепаратов

К основной нормативной документации (НД) относят Государственную Фармакопею (ГФ), фармакопейные статьи (ФС), фармакопейные статьи предприятия (ФСП), технические условия (ТУ), международные стандарты и технологический регламент.

Государственная Фармакопея

ГФ — сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество ЛС, имеющих силу закона. ГФ служит важнейшим руководством по структуре, составу, качеству, методам контроля, хранению и отпуску препаратов. В России подготовкой и изданием фармакопей ведаёт постоянно действующий Государственный Фармакопейный комитет Министерства здравоохранения РФ, в состав которого входят крупные специалисты и учёные разных отраслей фармации, медицины и промышленности. Периодическое переиздание ГФ необходимо в связи с внедрением в медицинскую практику новых более эффективных препаратов и исключением устаревших, совершенствованием и

внедрением новых методов качественного и количественного анализа ЛС.

- Первая ГФ была издана в 1866 г.
- В настоящее время действуют ГФ СССР XI (выпуск 1 — 1987 г. и выпуск 2 — 1990 г.) и X (1968) изданий.
- Предыдущие издания ГФ СССР — VII (1925), VIII (1946) и IX (1961).

Структура Государственной Фармакопеи

ГФ X издания включает вводную часть — «Предисловие» и «Введение», часть 1 — «Препараты», часть 2 — «Общие методы физико-химического и биологического исследования» и Приложения.

- В вводной части представлены состав Фармакопейного комитета и различных комиссий, обоснование структуры ГФ, принятые обозначения (сокращения) и изменения по сравнению с ГФ IX издания. Далее приведён перечень статей на вновь включённые и исключённые ЛС, указаны ядовитые (список А) и сильнодействующие (список Б) ЛС.
- ГФ XI издания включает выпуск 1 «Общие методы анализа» (1987) и выпуск 2 «Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё» (1990). В выпуске 2 приведено 88 ФС на лекарственные растения.
- В разделе «Приложения» приведены таблицы атомных масс, алко-голетрические и некоторые другие, а также высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих ЛС для взрослых и детей.

Следует отметить, что ГФ включает требования не на все препараты и лекарственное сырьё.

Государственные стандарты

Основой для разработки ГОСТов служат научно-исследовательские и производственные данные по стандартизируемому продукту.

ГОСТы содержат полную техническую характеристику стандартизируемой продукции. Они содержат характерные качественные показатели и нормы сырья, требования, предъявляемые к чистоте про-

дукции, методики количественного анализа, правила упаковки и хранения. Все ГОСТы имеют двойной номер (например, 250–2000), первое число указывает порядковый номер ГОСТа, второе — год утверждения.

Фармакопейные статьи

Стандарты качества ЛС позволяют обеспечивать разработку качественного, эффективного и безопасного ЛС. В соответствии с ОСТом 91.500.05.001-00 «Стандарты качества ЛС. Основные положения» стандарты качества ЛС, устанавливающие требования к ЛС, подразделены на следующие категории: ГОСТы качества ЛС и Фармакопейная статья предприятия (ФСП) на ЛС конкретного предприятия.

- К ГОСТам качества ЛС относятся ОФС и ФС.
- ФСП должна содержать перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия и быть разработана с учётом требований ГФ, ОФС и ОСТ. Показатели качества в ФСП не должны быть ниже требований, изложенных в ГФ.

Технические условия

Качественные нормы новых видов лекарственного сырья, препаратов и лекарственных форм могут быть регламентированы ТУ. Их составляют на биологически активные добавки к пище.

ТУ содержат названия препарата (для лекарственных форм указана доза), его определение и назначение, состав и метод приготовления. Затем описаны свойства препарата, методы испытания на его подлинность, доброкачественность, количественное определение, а также рекомендуемая упаковка и методы хранения.

Международные стандарты

Для международных связей Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разрабатывается и издаётся (в Женеве, Швейцария) «Международная Фармакопея».

- Первая «Международная Фармакопея» была издана в 1951 г. (1-й том), 1955 г. (2-й том) и 1959 г. (дополнение) на английском, французском и испанском языках, затем она была переведена на немецкий и японский языки.

- Второе издание было опубликовано в 1969 г. и переведено на русский язык.
- Третье издание вышло в 1981 г. (1-й том), 1983 г. (2-й том), 1990 г. (3-й том) и 1995 г. (4-й том). Все тома переведены на русский язык.

Технологический регламент

На предприятиях производят одновременную переработку больших масс материалов, их неправильное использование наносит крупный материальный ущерб. Поэтому необходимо такое построение ТП, чтобы все случайности, неудачи были полностью исключены.

Эту задачу решают путём строгой регламентации производства. Её смысл заключается в разделении всего производственного процесса на отдельные стадии, а каждой стадии — на отдельные операции. Каждая операция укладывается в обязательные рамки строго стандартизированных условий проведения, регламентированных точными инструкциями. Инструкции определяют вид, качество и количество исходных материалов, а также качество готового продукта, величину отдельных загрузок, режим и время обработки, тип и вид применяемых машин и аппаратов, количество и вид вспомогательных материалов, свойства получаемых полупродуктов и другие условия, гарантирующие правильное течение ТП и хороший выход доброкачественного продукта.

В регламент включены методы постадийного контроля и анализа и мероприятия по технике безопасности и охране труда.

Регламент является законом производства и подлежит строжайшему и неукоснительному выполнению. Несоблюдение стандарта преследуется по закону. В 1972 г. Министерством медицинской промышленности СССР (от 29.12.1972 г.) утверждён ОСТ 64-2-72 «Промышленный регламент производства химико-фармацевтического препарата, содержание, порядок разработки, утверждения и изложения». В настоящее время действует ОСТ 64-02-003-2002 «Производство медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».

Технологический регламент производства ЛС — нормативный документ, устанавливающий научно обоснованный метод производства

фармацевтической продукции и обеспечивающий получение ЛС с показателями качества, отвечающими требованиям НД (ФС и ФСП), утверждённой МЗ РФ, и ГФ.

Технологические регламенты подразделяют на следующие категории.

- Лабораторный регламент (ЛР) — технологический документ, обобщающий научные исследования по разработке лабораторного метода получения и контроля качества ЛС в соответствии с требованиями Федерального закона от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О ЛС» и нормативными актами МЗ РФ. ЛР служит исходным документом для наработки ЛС для проведения доклинических исследований и отработки технологии готовой лекарственной формы, а также используется при проектировании опытно-промышленной установки. ЛР утверждает руководитель организации-разработчика нового ЛС.
- Опытно-промышленный регламент (ОПР) — нормативно-технологический документ, определяющий условия отработки технологии производства ЛС на опытно-промышленной установке, используемой для производства опытных образцов (серий) ЛС, предназначенных для проведения клинических исследований, и показателей качества ЛС для включения в проект ФС (ФСП). ОПР утверждают руководитель организации-разработчика и руководитель промышленного предприятия, затем его направляют на согласование в МЗ РФ. Срок действия ОПР должен соответствовать окончанию работ, для производства которых он составлен, но не превышать 3 лет.
- Промышленный регламент (ПР) — нормативно-технологический документ действующего серийного производства ЛС, разработанный на основании ОПР с учётом изменений, принятых при отработке на опытно-промышленной установке технологии производства и показателей качества ЛС для включения в проект ФС (или ФСП). ПР утверждает руководитель промышленного предприятия, затем его направляют на согласование в МЗ РФ. ПР включает следующие разделы (по ОСТ 64-02-003-2002).
 - Характеристика готового продукта.
 - Химическая схема производства.
 - Технологическая схема производства.
 - Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования.

- Характеристика сырья, материалов и полупродуктов.
- Изложение ТП.
- Материальный баланс.
- Переработка и обезвреживание отходов производства.
- Контроль производства и управление ТП.
- Безопасная эксплуатация производства.
- Охрана окружающей среды.
- Перечень производственных инструкций.
- Техничко-экономические нормативы.
- Информационные материалы.

Обеспечение качества ЛС

Контроль за качеством готовой продукции и сырья, а также наблюдение за выполнением регламента и требований правил GMP на производстве производят специальные службы — отдел контроля качества (ОКК) и отдел обеспечения качества (ООК).

Качественная производственная практика (GMP) в производстве фитопрепаратов

Для оценки технического уровня производства и качества ЛС ВОЗ была создана «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле». Для участия в системе необходимо наличие в стране следующих трёх условий:

- надёжной системы регистрации фармацевтических продуктов, под которой подразумевается законодательно установленный на национальном или региональном уровне порядок экспертизы;
- регулярного государственного инспектирования фармацевтических предприятий;
- соответствия действующих производств требованиям правил GMP.

Россия не является участником данного соглашения по ряду причин, например не на всех предприятиях страны производство соответствует требованиям правил GMP. При регистрации вновь создаваемых или импортируемых ЛС должен быть представлен сер-

тификат на производство, соответствующее требованиям правил GMP.

GMP включает правила, методические указания или официальные требования в отношении организации фармацевтического производства, нацеленные на обеспечение качества продукции с самого начала производственного цикла. Правила GMP носят системный и профилактический характер, так как направлены на предотвращение ошибок и отклонений с учётом всех факторов, способных отрицательно повлиять на качество готовой продукции.

- Первые официальные требования GMP появились в США в 1963 г. В 1967 г. был подготовлен проект рекомендаций ВОЗ в этой области. Проект несколько раз пересматривался, и в настоящее время действующими считают правила GMP ВОЗ, изданные в 1992 г. Кроме того, разработаны и действуют правила GMP Европейского союза (ЕС), Конвенции по фармацевтическим инспекциям (*Pharmaceutical Inspection Convention, PIC*), Великобритании («Оранжевое руководство») и национальные GMP ряда стран Юго-Восточной Азии, а также арабских стран. К настоящему времени практически во всех странах, производящих лекарственные препараты, приняты либо национальные требования GMP (по данным ВОЗ, в 35 странах), либо один из международных документов.

Система документации, относящаяся к правилам GMP, постоянно расширяется. Так, к основному документу GMP ВОЗ опубликованы следующие дополнения.

GMP для активных ингредиентов (лекарственных субстанций).

GMP для стерильных лекарственных форм.

GMP для биологических препаратов.

• GMP для препаратов из растительного сырья.

• GMP для образцов, используемых в клинических испытаниях.

GMP для вспомогательных веществ.

Методические рекомендации по валидации (т.е. документированного действия, доказывающего, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырьё, деятельность или система действительно приводит к ожидаемым результатам) производственных процессов.

Методические рекомендации (проект) по инспектированию фармацевтических производителей.

- Методические рекомендации о роли и функциях специалиста, ответственного за качество продукции.
- К другим правилам GMP относятся дополнения в отношении таблетированных лекарственных форм, мазей, аэрозолей, взятия образцов для анализа, работы контрольно-аналитических лабораторий и т.д.

В нашей стране правила GMP («Правила организации производства и контроля качества ЛС» РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учётом действующих в то время международных правил. В связи с появлением новых дополнений к GMP и рядом документов Международной организации по стандартизации (ISO) серии 9000, впервые включивших в себя такие положения, как «управление качеством», «валидация» и другие, в России была разработана новая редакция отечественных правил GMP — ОСТ 42-510-98.

- ОСТ 42-510-98 представляет собой свод правил и требований по организации производства и контроля качества ЛС медицинского назначения.
- В настоящее время введён в действие (с 01.01.2005) Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
- В учебнике приведен текст GMP ВОЗ «Дополнительное руководство по производству ЛС из растительного сырья», отражающий особенности требований к сырью, помещениям (зоне хранения и производственной зоне), ведению документации, контролю качества, включая испытания на стабильность при производстве фитопрепаратов. В этом руководстве подчёркнуты следующие требования.
 - Необходимость учёта специфических особенностей растительных препаратов.
 - Особая важность контроля качества растительного сырья, его хранения и обработки, так как большинство лекарственных растений имеет сложный и непостоянный состав и малое содержание основных БАВ.
 - Необходимость содержания в документации, в особенности спецификации на растительное сырьё и готовые препараты и технологических инструкциях, детальной специфической информации, качественных и количественных требований к составу содержания в растительном сырье БАВ.
 - Необходимость учёта при отборе и подготовке проб возможной гетерогенности растительного сырья.

- Необходимость наличия в ОКК на предприятии специалистов для работы с растительным сырьём, для проведения квалифицированных испытаний по идентификации и контролю примесей, микробной обсеменённости, неоднородности в лекарственном сырье.
- Необходимость наличия контрольных образцов растительного сырья для сравнительных визуальных, микроскопических и хроматографических тестов.

1.1. Краткая характеристика растительного сырья

Систематика растений построена на наиболее характерных морфологических признаках отдельных, не подверженных видимым наследственным изменениям, органов растений. Впервые систематика растений была разработана в XVIII веке известным шведским ботаником Карлом Линнеем.

- Основными систематическими единицами служат род и вид. Используют бинарную систему международного названия растения на латинском языке. Первая часть названия указывает на род, вторая — на вид растения, далее сокращённо приводят фамилию ботаника, впервые описавшего растение. Например, *Scopolia tangutica Maxim.* — Скополия (родовое название), тангутская (видовое название), К.Н. Максимович (русский ботаник, впервые описавший это растение в 1881 г.).

- На основании наиболее общих морфологических признаков растения объединены в семейства.

В медицинской практике используют около 400 видов лекарственных растений, в химико-фармацевтической промышленности — около 150 видов растений.

Источники растительного сырья

- Дикорастущие лекарственные растения. Заготавливают более 150 видов растений, получают около 600 наименований ЛС.
- Культивируемые лекарственные растения. Выращивают около 60 видов растений.
- Закупка импортного сырья (непостоянный источник).

- Культура тканей лекарственных растений (перспективное направление получения сырья).
Основные источники лекарственного растительного сырья — дикорастущие и культивируемые растения.
- Заготовка культивируемых растений предпочтительнее в связи с более высоким качеством сырья, что объясняется следующими преимуществами культивирования.
 - Возможность увеличения урожайности растений использованием удобрений и различных агротехнических приёмов. Например, корни дикой валерианы имеют длину 4–8 см, а в культуре — около 20 см. Самое высокое содержание эфирного масла в различных разновидностях ромашки выявлено в середине периода цветения, поэтому именно он был рекомендован для сбора урожая. Высевание семян ромашки осенью позволяет получать более высокий урожай цветков при одинаковом содержании эфирного масла по сравнению с весенним посевом.
 - Увеличение содержания действующих веществ в сырье отбором и гибридизацией растений. Мята перечная, введённая в культуру, является гибридом, содержащим значительно большее количество ментола. Путём селекции получен сорт мяты, в листьях которого находится до 5% масла, содержащего 65–70% ментола, что делает культуру растения более рентабельной. Во Всесоюзном научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) путём селекции и отбора были получены штаммы спорыньи, содержащие алкалоиды (около 0,6%) в 10 раз больше, чем дикорастущие (0,06%). При этом достигнуто обогащение смеси алкалоидов наиболее ценными в лечебном отношении соединениями. Селекционированы растения мака с закрытыми семенными коробочками, что позволяет, кроме алкалоидов, получать одновременно урожай маковых семян. Созданием видов паслёна с бесшипными плодами, содержащими стероидные алкалоиды, значительно облегчена ручная уборка урожая.
 - Значительное снижение себестоимости путём механизации сбора сырья.
- В культуру вводят преимущественно растения с ограниченным ареалом распространения (красавка, женьшень и др.) или не произрастающие в России (паслён дольчатый, амми большая и зубная и др.), а также трудно заготавливаемые в природе, например корни валерианы.

Тенденции в развитии производства лекарственного растительного сырья в России представлены в табл. 1-1.

- С началом рыночных реформ в нашей стране в период 1991–1999 гг. произошло резкое изменение товарной структуры в пользу дикорастущего сырья, его доля увеличилась с 51,79% до 83,17%. В номенклатуру заготавливаемых дикорастущих лекарственных растений входит до 160 видов, из них около 30 видов (например, травы череды и пустырника, плоды шиповника, боярышника и рябины, листья берёзы, толокнянки и брусники, побеги черники и багульника), включая эфирномасличное сырьё, составляет максимальную часть заготовок.
- Поставку культивируемого лекарственного растительного сырья на внутренний рынок осуществляет около 40 специализированных совхозов, акционерных обществ, крестьянских и фермерских хозяйств, из них на долю акционерных обществ и государственных предприятий приходится более 80% рынка лекарственного растительного сырья, крестьянских и фермерских хозяйств — около 8%, остальное количество лекарственного растительного сырья предлагают товарищества, кооперативы и т.п. В среднем каждый из поставщиков поставляет на рынок до 3–5 наименований сырья, при этом монопольные производители отдельных видов лекарственного растительного сырья отсутствуют.
 - Основные направления исследований в области совершенствования возделывания лекарственных растений — поиск видов с высоким и стабильным содержанием действующих веществ, создание условий унифицированного выращивания, разработка средств для повышения устойчивости растений против болезней и вредителей, а также неблагоприятных климатических условий. Пути достижения вышеперечисленных целей — селекция растений с желаемыми свойствами из гетерогенных популяций, комбинация желаемых свойств путём скрещивания растений (гибридизации), создание новых свойств путём индукции мутаций генома растения, умножение генома (полиплоидизация).
 - Подбор оптимальных условий возделывания (света, увлажнения, температуры, строения почвы, содержания питательных веществ, высоты над уровнем моря и т.д.) позволяет культивировать растения в наиболее оптимальных условиях. Для увеличения степени прорастания и развития растений, а также повышения количественного содержания действующих веществ применяют регуляторы роста.

- Перспективно создание банков семян для обеспечения высокого генетического потенциала отдельных видов растений и внедрения в культуру новых видов растений.
- В перечень импортируемых видов лекарственного растительного сырья входит сырьё растений, не произрастающих на территории России, в т.ч. тропических (например, кора корней и корневищ раувольфии, семена строфанта и чилибухи). Отмечена тенденция к снижению доли импортируемых видов лекарственного растительного сырья в общем объёме заготовок (в 50-х годах она составляла более 40%, а в 90-х годах — 8%).

Номенклатура и объём предложений на рынке лекарственного растительного сырья по всем его видам ниже потребности, рост которой отмечен практически во всех отраслях народного хозяйства (табл. 1-2).

Заготовленное различными способами лекарственное растительное сырьё подвергают первичной обработке, сушке, стандартизации, упаковке и хранению.

1.2. Сбор сырья, первичная обработка, сушка и контроль качества лекарственного сырья

Сбор сырья и первичная обработка

Сбор растений или их частей осуществляют в сроки, когда в них содержится наибольшее количество действующих веществ или когда можно получить наибольшую биомассу с высоким содержанием лекарственных веществ. Предварительно изучают динамику их содержания в зависимости от периода вегетации растений, а в ряде случаев учитывают и суточную динамику. Время заготовки зависит от географической зоны и климатических условий.

Общие правила заготовки лекарственного растительного сырья

Надземную часть (листья, травы) растений собирают только в сухую погоду, в середине дня (когда растение обсохло от росы). Наиболее часто заготовку сырья осуществляют в период цветения, тогда, как правило, удаётся получить наибольшую массу растения с высоким содержанием действующих веществ. Надземную часть

Таблица 1-1. Товарная структура ресурсов на рынке России

Вид лекарственного сырья	Годы										
	1940	1950	1960	1970	1980	1991	1995	1996	1997	1998	1999
Культивируемое лекарственное сырьё, %	0,2	4,6	12,4	15,6	37,5	48,2	30,4	25,4	23,0	20,1	16,8
Дикорастущее лекарственное сырьё, %	99,8	95,4	87,6	74,4	62,5	51,79	69,59	74,59	76,99	79,89	83,17
Культура клеток и тканей, %	—	—	—	—	—	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Всего, %	100										

Таблица 1-2. Потребность в лекарственном растительном сырье в 1985–2005 гг. в России

Отрасли	Годы									
	Потребность, тыс т					Темпы роста				
	1985– 1990	1990– 1995	1999	2000	2005 (прогноз)	2000 к 1985– 1990	2000 к 1990– 1995	2005 к 1985	2005 к 2000	
Всего, в т.ч.	34,4	40,7	44,8	47,8	56,3	138,9%	117,4%	179,3%	117,8%	
– здравоохранение	14,3	21,9	23,4	25,1	26,3	175,5%	114,6 %	196,3%	104,8%	
– химико-фармацевтическая промышленность	18,9	16,2	17,6	18,2	24,0	126,9%	116,7%	134,8%	131,8%	
– другие отрасли народного хозяйства	1,2	2,6	3,8	4,5	6,0	В 3,75 раз	В 1,73 раз	В 6 раз	В 1,33 раз	

многолетних растений собирают осторожно, чтобы не повредить подземную часть (место нахождения точек возобновления роста растений). Толстые, одревесневшие стебли собирать не следует (содержат мало БАВ). Листья заготавливают полностью развившимися, зелёными, в период от начала бутонизации до окончания цветения.

- Подземную часть (корни, корневища, клубни) растений можно собирать и во влажную погоду, так как их моют перед сушкой. Наиболее часто сбор осуществляют осенью (в это время накапливается большая масса подземной части и происходит отток веществ из увядающей надземной части). Иногда заготовку корней и корневищ осуществляют весной, особенно дикорастущих растений, так как только в этот период можно обнаружить растения по их надземной части, осенью отмирающей. Корневища болотных растений собирают после спада воды.
- Цветки (и соцветия) собирают в начале цветения растений (например, ромашки, липы, арники) до их осыпания, в период сохранения окраски цветков при максимальном содержании действующих веществ.
- Плоды (ягоды, семена) собирают в период достижения их зрелости ранним утром или вечером в сухую погоду.
- Кору собирают весной, в период сокодвижения, когда её легко отделить от древесины. Для медицинских целей используют кору молодых деревьев.
- Почки собирают ранней весной в период их образования.

Первичная обработка сырья заключается в устранении недостатков сбора, т.е. удалении дефектных частей, примесей и т.п.

- Обычно к примесям относят:
 - части сырья с изменённой окраской (например, побуревшие, почерневшие, выцветшие);
 - другие части растения, не предусмотренные НД на сырьё;
 - органическую примесь (части других неядовитых растений);
 - минеральную примесь (землю, песок, камешки).

Сушка лекарственного растительного сырья

В производстве фитопрепаратов обычно применяют высушенное, же свежесобранное сырьё. Сушка лекарственного растительного сырья обеспечивает качество сырья, так как при ней происходит конвекция содержащихся в сырье БАВ. Оптимальный режим сушки

приведён в инструкциях по заготовке и сушке конкретных видов лекарственного растительного сырья.

Общие правила сушки.

- Соблюдение температурных режимов сушки.
 - Сырьё, содержащее эфирные масла, сушат при 25–30 °С.
 - Сырьё, содержащее гликозиды, сушат при 50–60 °С, что позволяет быстро инактивировать ферменты, разрушающие гликозиды.
 - Сырьё, содержащее алкалоиды, сушат при температуре до 60 °С.
 - Сырьё, содержащее аскорбиновую кислоту, сушат при 80–90 °С.
 - В корнях барбариса и женьшеня, траве мачка жёлтого, пустырника и ландыша майского, а также плодах боярышника содержание действующих веществ выше при температуре сушки в пределах 60–90 °С, чем при сушке по общим правилам.
 - Корневища и корни девясила, содержащие наряду с эфирным маслом сесквитерпеновые лактоны, рекомендовано сушить при 50 °С.
- При всех методах сушки лекарственное сырьё раскладывают тонким слоем (за исключением эфирно-масличного, которое для предотвращения испарения эфирного масла раскладывают слоем 10–15 см) и регулярно переворачивают, стремясь одновременно не увеличивать степень измельчения.
- Сушку считают законченной, когда корни, корневища, кора и стебли при сгибании не гнутся, а ломаются; листья и цветки растираются в порошок, сочные плоды не склеиваются в комки, а при нажиме не рассыпаются.
- Количество остаточной влаги в сырье после сушки находится в пределах 10–15%.

Методы сушки лекарственного растительного сырья подразделяют на две группы: естественную сушку и тепловую сушку (или сушку с искусственным обогревом).

- Естественная сушка может быть воздушно-теневого или солнечной. При обоих видах сушки во избежание увлажнения сырья на ночь его необходимо убирать в помещение или укрывать плотной тканью.
 - Воздушно-теневого сушку осуществляют на открытом воздухе, но в тени. Сырьё раскладывают под навесами или в специальных сушильных сараях. Предпочтительнее осуществлять сушку в специально оборудованных воздушных сушилках или на чердаках.

Воздушно-теневою сушку используют для сушки листьев, трав и цветков.

- Солнечную сушку проводят под открытым небом или в солнечных сушилках. Её применяют в районах с жарким сухим климатом, преимущественно для коры, корней, корневищ и других подземных органов, как правило, почти не повреждаемых солнечными лучами (вследствие их повреждающего действия на пигменты, листья, цветки и травы рекомендовано сушить только в тени). Особенно показана солнечная сушка для сырья, содержащего дубильные вещества. Содержание некоторых алкалоидов при сушке сырья на солнце снижается (скополия, крестовник).
- Тепловая сушка (сушка с искусственным обогревом) применяется для высушивания растительного сырья различных морфологических групп. Она обеспечивает определённый интервал температур, быстрое обезвоживание сырья и может быть использована при любых погодных условиях в любых районах заготовки.
 - По способу подвода тепла к высушиваемому материалу различают сушилки конвективные и контактные. В конвективных сушилках теплоноситель (воздух), предварительно нагретый, движется в сушилке и соприкасается с высушиваемым материалом. В контактных сушилках передача тепла от теплоносителя к материалу происходит через разделяющую их стенку. Терморadiационную сушку относят к специальным видам сушки, при которой она осуществляется за счёт тепла, сообщаемого инфракрасными лучами. Применяют сушилки с инфракрасными излучателями (ламповыми и экранированными) либо с газовыми экранированными горелками. При терморadiационной сушке, в отличие от конвективной или контактной, можно передать высушиваемому материалу большее количество тепла и увеличить скорость испарения влаги.
 - Для сушки лекарственного растительного сырья также используют сверхвысокочастотное воздействие. Этот метод отличают глубинное и равномерное проникновение энергии во всю массу высушиваемого материала. Сверхвысокочастотное воздействие происходит с меньшей затратой энергии, уменьшением длительности сушки (в 4–5 раз) и степени микробной заражённости сырья. Этот метод предпочтителен для сушки эфиросодержащего сырья, так как снижение температуры сушки обеспечивает более полное сохранение эфирных масел.

Контроль качества растительного сырья

Качество растительного сырья — совокупность его свойств, оговорённых и закреплённых стандартами, ТУ, стандартными образцами и другими нормативами. Анализ и стандартизацию лекарственного растительного сырья в соответствии с требованиями НД (к ним относят ГФ XI издания, ФС, ФСП, ГОСТы, ОСТы, ТУ) осуществляют после сушки.

Цели анализа сырья — определение его подлинности и оценка доброкачественности.

- **Определение подлинности** — установление соответствия исследуемого сырья наименованию, под которым оно поступило для анализа. Подлинность сырья устанавливают проведением макроскопического, микроскопического и качественного химического анализов.
 - Макроскопический анализ основан на определении внешнего вида (морфологии) сырья, размеров частиц (степени измельчённости) и органолептическими пробами (оценка цвета, запаха и т.д.) при сравнении полученных показателей с описанными в НД на данный вид сырья.
 - Микроскопический анализ используют для определения подлинности резанного и измельчённого сырья. Анализ проводят согласно статье «Техника микроскопического исследования лекарственного растительного сырья» (ГФ СССР XI издания, вып. 1, с. 277).
 - Качественный химический анализ проводят с использованием качественных реакций, специфических для определённых групп действующих веществ и видов сырья, в соответствии с указаниями ГФ СССР XI издания.
- **Доброкачественность сырья** определяется его чистотой, числовыми показателями (зольности, влажности, содержания экстрактивных веществ), отсутствием плесени и амбарных вредителей, а также соответствующим содержанием действующих веществ. Анализу подвергают средние пробы лекарственного растительного сырья, отобранные в соответствии с требованиями ГФ СССР XI издания (вып. 1, с. 267). Доброкачественность растительного сырья устанавливают путём товароведческого, количественного химического анализов и (в ряде случаев) биологической стандартизации сырья.
 - В НД на лекарственное растительное сырьё находят всё большее распространение физико-химические методы анализа [например, спектрофотометрия, газо-жидкостная хроматография (ГЖХ),

высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)], с использованием стандартных образцов, позволяющие с высокой степенью точности определять качественно и количественно отдельные компоненты и сумму действующих веществ с учётом основного состава.

Упаковка и условия хранения сырья должны обеспечивать его качественную и количественную сохранность в течение всего периода хранения и транспортировки.

- Лекарственное растительное сырьё упаковывают в тару, соответствующую его анатомо-морфологическому строению и физико-химическим свойствам, например в мешки, кипы, фанерные ящики, пакеты.
 - Мешки из тканей или крафт-бумаги (двойные) ёмкостью 40, 50 и 60 кг используют для упаковки семян, ягод, мелких и резаных корней и корневищ и т.п.
 - Кипы — форма упаковки массой 50–100 кг, полученная путём прессования сырья на гидравлических или винтовых прессах. Кипы помещают в защитную тканевую обшивку, что обеспечивает компактность упаковки и удобство транспортирования. Подобным образом упаковывают кору, травы, листья (кроме мелких) и некоторые цветки (например, липовый цвет).
 - Фанерные ящики служат для упаковки хрупкого сырья (некоторых цветков, например аптечной ромашки, бессмертника, ландыша).
- Принципы хранения упакованного сырья сформулированы в документах по качественной производственной практике и национальных НД.
 - Лекарственное растительное сырьё следует хранить в сухих, чистых, хорошо вентилируемых складских помещениях, не заражённых амбарными вредителями, в условиях, предотвращающих попадание прямых солнечных лучей, при 10–12 °С.
 - При хранении на лекарственное растительное сырьё оказывают влияние внешние и внутренние факторы.
 - ◆ Внешние факторы подразделяют на гигиенические (влажность и температура воздуха, воздействие света) и природно-климатические (время года, зональность). Например, повышенная влажность воздуха приводит к снижению качества сырья, особенно гигроскопичных видов (например, цветков боярышника и ландыша, листьев белены и красавки) и уменьшению содержания в нём действующих веществ. Ягоды малины, черники и смородины лучше хранить при частом проветривании.

- ◆ Внутренние факторы — физико-химические и биологические процессы, протекающие в лекарственном растительном сырье. Значительное влияние на качество сырья при хранении оказывает его влажность. Остаточная влажность сырья не должна превышать 10–15%, более высокая остаточная влажность способствует самосогреванию, заплесневению, слёживанию и гниению сырья, поэтому хранение такого сырья недопустимо.
- Сырьё при хранении необходимо ежегодно перекладывать, проверяя наличие амбарных вредителей и соответствие длительности хранения сроку годности, указанному в НД на конкретные виды сырья. Помещения склада и стеллажи во время проверки сырья следует дезинфицировать.
- Основную массу лекарственного растительного сырья хранят в общих помещениях. Раздельно в изолированных помещениях хранят следующие виды сырья.
 - ◆ Ядовитое и сильнодействующее сырьё (побеги багульника болотного, листья красавки, наперстянки, белены и дурмана, трава горичвета весеннего и чистотела, трава, листья и цветки ландыша, трава термопсиса ланцетного).
 - ◆ Эфирномасличное сырьё (побеги багульника болотного, цветки ромашки, листья эвкалипта, мяты перечной и шалфея, плоды укропа пахучего, аниса обыкновенного, тмина, фенхеля и можжевельника, почки берёзовые, сосны, трава тысячелистника и тимьяна обыкновенного, корневища айра, шишки ели обыкновенной).
 - ◆ Плоды и семена.

Виды классификации растительного сырья

В зависимости от требований, предъявляемых к сырью, его назначения и состава БАВ существуют следующие виды классификации растительного сырья.

- Товароведческая — по органам растения (листья, травы, корни, плоды и семена).
- Фармакологическая — по специфическому действию лекарственных веществ (например, сердечные, седативные, вяжущие, желчегонные средства).
- Химическая — по природе действующих веществ (например, сырьё, содержащее алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, кумарины).

1.3. Особенности строения растительной клетки, органоиды клетки и их функции

Растительное сырьё — особенный вид сырья, оно имеет клеточную структуру. Особенности строения растительного сырья необходимо учитывать при выборе технологии фитопрепаратов, чтобы разработать режимы измельчения и экстракции растительного сырья.

Отдельная растительная клетка представляет собой высокоразвитый одноклеточный организм со сложными биологическими и физиологическими функциями.

• Клетки растений имеют различную форму и размеры в зависимости от органа растения, выполняемых функций и степени развития (рис. 1-1).

— Паренхимные клетки — клетки, имеющие равноосную форму в виде куба, шара или многогранника, т.е. приблизительно равные размеры во всех направлениях; прозенхимные клетки вытянуты в одном направлении, т.е. длина их в несколько раз больше ширины.

— Одни клетки видны невооружённым глазом (например, свёклы, помидора, арбуза), другие — лишь при увеличении в 50–100 раз и более (например, размеры клеток мезофиллы листьев гороха равны $40 \times 40 \times 60$ мкм).

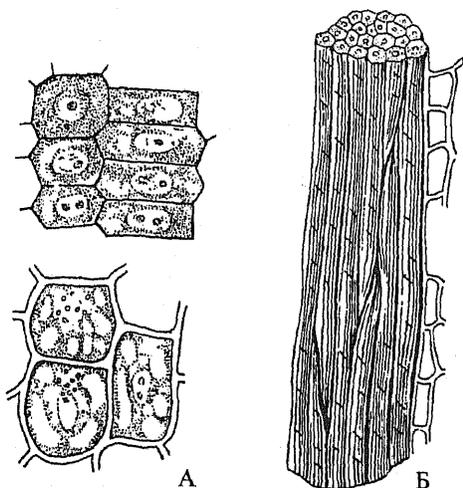


Рис. 1-1. Виды клеток. А — молодые паренхимные клетки; Б — прозенхимные клетки.

• Растительная клетка состоит из оболочки и полужидкого содержимого — протопласта. Внутри клетки содержится ряд органоидов, определяющих её основные физиологические функции (питание, рост, раздражимость, размножение и др.) и регулирующих обмен веществ. Модель меристематической (молодой, делящейся) растительной клетки представлена на рис. 1-2.

– Наиболее важные органоиды клетки — ядро, ядрышко, пластиды, митохондрии, цитоплазма, микросомы, аппарат Гольджи, лизосомы, эндоплазматическая сеть, тонопласт, вакуоль, плазмолемма, оболочка.

– Обычно клетка содержит одно ядро коллоидной природы, но более вязкой консистенции, чем цитоплазма. Ядро от цитоплазмы отделяет ядерная оболочка, состоящая из двух мембран — внутренней и внешней. Оболочка пронизана порами для обмена веществ между ядром и цитоплазмой. В полости ядра содержится ядерный сок, в котором находятся ядрышки и хромосомы. Ядрышко — плотное округлое тельце, в состав которого входят РНК и белок. В ядрышке происходит синтез РНК. Ядрышко видно только в неделящейся клетке. Хромосомы — важнейшая составная часть ядра. В них сосредоточен носитель наследственной информации — ДНК. В период интерфазы хромосомы не видны. Хромосомы образуются из хроматина, он виден в неделящихся клетках.

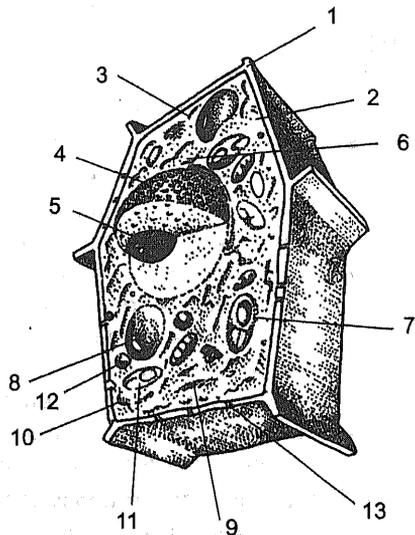
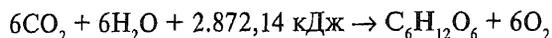


Рис. 1-2. Объёмная модель меристематической растительной клетки (Led-better, Porter, 1970). 1 — клеточная стенка; 2 — плазмолемма; 3 — микротрубочки; 4 — ядро; 5 — ядрышко; 6 — митохондрия; 7 — пластиды; 8 — вакуоль; 9 — аппарат Гольджи; 10 — эндоплазматическая сеть; 11 — рибосомы; 12 — микротела; 13 — плазмодесма.

– Пластиды — мелкие белково-липидные тельца дискообразной формы величиной 3–10 мкм, служащие носителями окраски и свойственные только растительной клетке. Их существование связано со способом питания растений. Различают три вида пластид — хлоропласты (зелёные пластиды, содержат хлорофилловые зёрна), хромопласты (жёлтые, коричневые и красные пластиды, включающие каротин, ксантофилл) и лейкопласты (бесцветные пластиды).

✧ Хлоропласты находятся в зелёных частях растений, они способствуют превращению световой энергии в потенциальную химическую. Благодаря хлоропластам в растениях происходит фотосинтез, т.е. через листья поглощается углекислый газ (CO_2), а через корни всасывается вода с растворёнными в ней минеральными веществами. В простейшем виде реакции фотосинтеза можно представить следующим образом.



Фотосинтетический кислород, которым растения непрерывно снабжают атмосферу, является кислородом воды. Далее происходит синтез различных органических веществ. Открытие фотосинтеза связано с именем английского химика Д. Пристли, установившего в 1771 г., что зелёные растения обогащают воздух кислородом. К.А. Тимирязев (1843–1920) доказал, что энергия солнечного света используется в фотосинтезе благодаря наличию зелёного пигмента — хлорофилла.

- ✧ Хромопласты преимущественно находятся в цветах и плодах и обуславливают их окраску.
- ✧ Лейкопласты содержатся в клубнях, корнях и корневищах, где в основном накапливается крахмал.
- Митохондрии (хондриосомы) — органоиды, имеющие форму узких палочек или нитей длиной приблизительно 2 мкм и толщиной 0,6–0,8 мкм, в совокупности составляют 15–25% общей массы клетки. В живом состоянии они окрашены в зелёный цвет. С митохондриями связаны процессы обмена веществ и энергии клеток, в них сосредоточены основные ферментные системы, катализирующие процессы углеводного, жирового и белкового обмена, тканевого дыхания и т.д. Митохондрии имеют поверхностную оболочку и систему складчатых плёнок внутри.
- Цитоплазма (протоплазма) в молодой клетке занимает большую часть её объёма. По мере роста и развития клетки в ней появля-

ются скопления жидкости (вакуоли), количество и объём которых постепенно увеличиваются, а цитоплазма во взрослой клетке занимает лишь пристеночный слой. Цитоплазма имеет коллоидную структуру, в её состав входит 80% воды, 12% белков, 2% нуклеиновых кислот, 5% жира и 1–2% углеводов. Под воздействием высокой температуры происходят денатурация белков и гибель клетки. Цитоплазма клетки связана с другими клетками тонкими нитями (плазмодесмами), проходящими из клетки в клетку через клеточные стенки. Цитоплазма имеет зернистое строение. Она пронизана мельчайшими канальцами и пузырьками — микротелами, являющимися белково-липидными образованиями, предположительно производными цистерн эндоплазматической сети, в которых сосредоточена РНК цитоплазмы.

- Эндоплазматическая сеть представляет сложную систему каналов и полостей, пронизывающих всю цитоплазму клетки, отграниченных от цитоплазмы мембраной. На мембранах эндоплазматической сети происходит синтез белков, углеводов, липидов, терпеноидов и других веществ, которые накапливаются в полостях и каналах, а затем транспортируются в различные участки клетки. Существует два вида эндоплазматической сети — шероховатая (гранулярная) и гладкая (агранулярная). На мембране гранулярной эндоплазматической сети располагается множество рибосом. Её основная функция — участие в синтезе белка, поэтому гранулярная эндоплазматическая сеть наиболее развита в клетках, в которых этот процесс происходит особенно интенсивно. На мембране гладкой эндоплазматической сети происходит синтез углеводов, липидов, терпеноидов и других веществ.
- Лизосомы (от греч. *lysis* — растворяю и *soma* — тело) — мелкие (диаметр 0,5–0,7 мкм) округлые тельца, окружённые липопротеиновой мембраной, содержащие ферменты и участвующие во внутриклеточных процессах переваривания белков, нуклеиновых кислот, липидов. Лизосомы ответственны за расщепление попавших в клетку чужеродных объектов (бактерий, вирусов) или утративших свои функции органоидов. Чужеродные объекты сначала прилипают к поверхности мембраны, а затем захватываются лизосомой. Образовавшиеся продукты клетка использует в энергетических процессах. Лизосомальная система в условиях голодания клетки обеспечивает её пищевыми продуктами, утилизируя менее важные для жизнедеятельности клетки внутриклеточные образования.

- Аппарат Гольджи служит связующим звеном между мембранами эндоплазматической сети и плазмолеммой. В растительных клетках он представлен образованиями трёх типов — диктиосомами, везикулами и межцистерными образованиями. Комплекс Гольджи участвует в транспорте белков, углеводов, жиров, а также в синтезе лизосом.
- Тонoplast — внутренняя тончайшая плёнка, пограничная с вакуолью, отделяющая цитоплазму от клеточного сока. Тонoplast состоит из белков и липидов и имеет большую площадь, так как центральная вакуоль может занимать до 90% объёма зрелой клетки.
- Вакуоль содержит клеточный сок, представляющий собой растворы веществ — продуктов обмена цитоплазмы, ядра и пластид (сахаров, пектиновых соединений, белков, гликозидов, дубильных веществ, алкалоидов, пигментов, органических кислот и их солей). Химический состав клеточного сока варьирует в больших пределах в зависимости от вида растения, реакция его обычно кислая. Большинство ферментов, содержащихся в вакуоли, — гидролитические. В отличие от животных клеток из растительных продукты обмена не выводятся, а накапливаются в вакуолях, поэтому объём последних по мере зрелости клетки увеличивается.
- Плазмолемма — мембрана, прилегающая к клеточной оболочке и покрывающая содержимое клетки. Эта мембрана обладает избирательной проницаемостью и регулирует поступление и удаление веществ из растительной клетки. Подобно тонопласту, она имеет белково-липидную структуру (бимолекулярный слой липидов, по обе стороны которого расположены слои белка).
- Оболочка покрывает клетку снаружи. Основной структурный компонент клеточной стенки — целлюлоза (30% сухой массы оболочки), компоненты её матрикса — гемицеллюлоза, пектины, белки и липиды. Оболочка инкрустирована лигнином и суберином, на её поверхности содержатся кутин и воск, кроме того, в состав клеточной стенки могут входить значительные количества минеральных веществ (силикатов и карбонатов кальция).

Таким образом, растительные клетки от животных клеток отличаются наличием следующих компонентов:

- прочной полисахаридной клеточной стенки, окружающей клетку;
- пластидной системы, возникающей в связи с автотрофным (авто + греч. *trophe* пища — питающийся неорганическими веществами) типом питания;

• крупной центральной вакуоли в зрелых клетках, играющей важную роль в поддержании тургорного давления.

1.4. Растительные ткани, их классификация

Соединение клеток, имеющих сходное строение, общее происхождение и выполняющих в растениях аналогичные функции, называют тканью. Ткани подразделяют на шесть групп.

1. Образовательная ткань (меристема) обладает способностью к активному росту за счёт деления и образования новых клеток, т.е. служит тканью роста. Существует два основных типа меристем — апикальные (верхушечные), располагающиеся на верхушках побегов и корней, и латеральные (боковые), располагающиеся параллельно боковым поверхностям осевых органов.

2. Покровная ткань, покрывающая наружные части растения. Она защищает растение от воздействия внешних факторов. Различают три типа покровных тканей — кожица, пробка и корка.

• Кожица (эпидерма) обычно состоит из одного слоя клеток. Обращённая наружу поверхность эпидермы покрыта кутикулой, содержащей кутин. Кутин — жировое воскоподобное вещество, выделяемое клетками эпидермиса, откладывается в виде водо- и газонепроницаемой плёнки (кутикулы) на поверхности надземных органов, благодаря чему уменьшается диффузия воды (например, в листьях) и сдерживается диффузия CO_2 в обратном направлении (рис. 1-3). В листьях и травах в эпидерме имеются щелевые отверстия между двумя замыкающими клетками — устьица (их длина равна 20–40 мкм, плотность — 100–300 шт. на мм^2), через которые внутрь

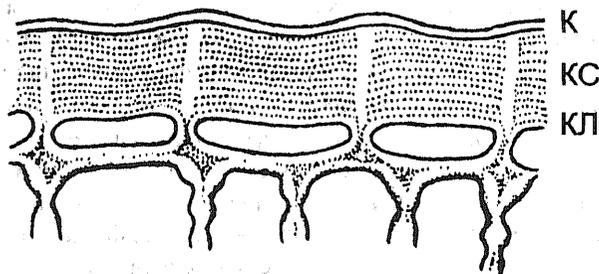


Рис. 1-3. Поперечный разрез кожицы: К — кутикула; КС — кутикулярные слои; КЛ — клетчатка.

растения проникает углекислый газ, а в окружающую среду выделяется кислород (под эпидермой клетки расположены рыхло, между ними находятся межклеточные воздухоносные пространства). Разветвлённость и обилие листьев увеличивают площадь поглощения CO_2 и его ассимиляцию вследствие фотосинтеза. Цитоплазма клеток эпидермы кажется бесцветной, так как в ней содержится мало хлоропластов (листья и травы окрашены в зелёный цвет, так как находящаяся под эпидермисом ткань насыщена хлоропластами). Иногда эпидерма покрыта мёртвыми волосками, состоящими из клеток, заполненных воздухом. Волоски имеют беловатый налёт и уменьшают нагрев растения.

- Пробка (перидерма) состоит из клеток с утолщёнными оболочками и мёртвых клеток, расположенных в несколько слоёв. Она защищает растение от высыхания и не разрушается микроорганизмами. Функцию газо- и влагообмена в перидерме выполняют чечевички (*lenticulae*) — особые структурные образования на стеблях, представляющие участки перидермы с рыхло расположенными клетками.
- Корка покрывает снаружи части стеблей и корней растений. Она состоит из нескольких слоёв отмершей пробковой ткани с расположенными между ними прослойками других тканей, например паренхимы, из клеток с утолщёнными оболочками.

3. Проводящие ткани служат для передвижения по растению растворённых в воде питательных веществ. Последние всасываются корнями из почвы и поступают по сосудистым тканям к листьям, цветкам и плодам (восходящий поток). В обратном направлении (от листьев к корням) происходит движение (нисходящий поток) растворённых в воде органических веществ, образованных в зелёных частях растений в результате фотосинтеза.

- Вода и растворённые в ней вещества поднимаются к листьям по сосудам ксилемы (древесины), состоящим из прозенхимных мёртвых клеток. Эти сосуды различаются по форме утолщения стенок (кольчатые, спиральные, кольчато-спиральные, лестничные и т.д.).
 - Сосуды (трахеиды) состоят из прозенхимных мёртвых клеток с утолщёнными стенками. Стенки сосудистых тканей твёрдые и прочные, поэтому они также придают растениям устойчивость. В стенках имеются сквозные отверстия (перфорации) точечного типа для распространения питательных веществ.
 - Органические вещества, образовавшиеся в листьях, проводятся к корням тканями флоэмы (луба) — ситовидными или решетчаты-

ми трубками, состоящими из живых клеток (рис. 1-4). Сосуды образуют сосудисто-волокнистые пучки.

4. Механические (скелетные) ткани — совокупность клеток, выполняющих функции опоры. Механическая ткань состоит из клеток с утолщёнными оболочками или одревесневших клеток. По характеру утолщения и другим признакам механические ткани подразделяют на три типа — колленхиму, склеренхиму и каменные клетки (склереиды).

- Колленхима состоит из клеток с оболочками, утолщёнными лишь в отдельных местах. Клетки колленхимы живые, длиной до 2 мм, часто имеют хлоропласты. По форме клетки могут быть паренхимными или прозенхимными.
- Склеренхима — плотная ткань, состоящая из очень вытянутых, толстостенных прозенхимных клеток, одревесневших, отмирающих. Склеренхиму подразделяют на древесинную (древесинные волокна) и лубяную (лубяные волокна). Межклеточные пространства в склеренхиме заполнены склеивающими пектиновыми веществами. В процессе одревеснения целлюлоза часто связывается с особым веществом — лигнином [$C_{57}H_{60}O_{10}$], придающим тканям большую прочность и защищающим их от микроорганизмов.
- Склереиды (каменные клетки) состоят из мёртвых паренхимных клеток, имеющих очень утолщённые слоистые оболочки — косточки, находящиеся в плодах и семенах (например, скорлупа ореха,

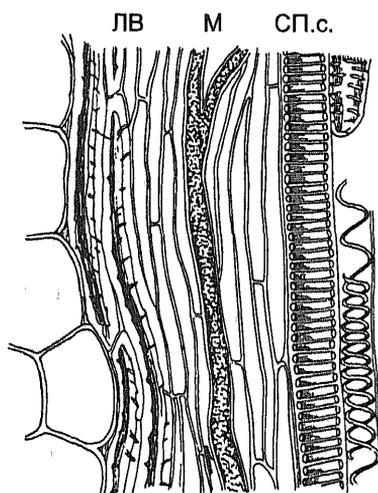


Рис. 1-4. Продольный разрез части сосудистого пучка в околоплоднике мака. М — млечные трубки; СП.с. — спиральные сосуды; ЛВ — лубяные волокна.

косточки у абрикосов, слив и т.д.). Минерализация клеток происходит вследствие инкрустирования их солями кремния и кальция. В составе оболочек семян содержатся твёрдые высокомолекулярные углеводы — камеди, при соприкосновении с водой образующие слизи. Семёна с помощью слизей приклеиваются к почве, в них протекают ферментативные процессы, и семёна прорастают.

5. Основные, или питающие, ткани (паренхима) занимают всё пространство между покровной, проводящей и другими тканями. Основные ткани — живые, рыхлые паренхимные ткани. Различают поглощающие, ассимиляционные и запасающие основные ткани.

- Поглощающая ткань расположена в концах корней, где происходит всасывание корневыми волосками воды из почвы. Из поглощающей ткани растворы затем поступают в специальные проводящие ткани.
- Ассимиляционная ткань (хлоренхима) образована тонкостенными живыми паренхимными клетками, содержащими большое количество хлоропластов. В ней часто образуются воздушные полости, способствующие газообмену и испарению воды.
- Запасающая ткань образована живыми паренхимными клетками, наполненными отложившимися запасными питательными веществами (крахмалом, инулином, сахарами, белками, липидами). Эта ткань преобладает в семенах, клубнях, луковичках, корнях и стеблях. Варианты запасающей ткани — водоносная и воздухоносная.
 - Водоносная ткань содержится в растениях-суккулентах (от лат. *succulentus* — сочный), т.е. растениях с сочными листьями (агава, алоэ) или стеблями (кактусы), растущих в сухих местах. Её назначение — запасание воды.
 - Воздухоносная ткань (аэренхима) снабжает ткани кислородом или углекислым газом, развита у водных и болотных растений.

6. Выделительная (секреторная) ткань. Растительный организм, в отличие от животного, лишь в небольшой степени способен выводить продукты обмена наружу. Различают две группы тканей: внутренней и наружной секреции. Наружные (экзогенные) секреторные структуры — желёзки, железистые волоски, чешуйки; внутренние (эндогенные) — секреторные клетки, секреторные вместилища, эфиромасличные каналы и смоляные ходы.

- Железистые волоски и чешуйки — многоклеточные образования, частично способные выделять продукты, создающие запах.

- Вместилища выделений и отдельные железистые клетки накапливают в себе летучие эфирные масла (бальзамы, смолы, живица), но не выделяют их. Они находятся в основной ткани разных органов вблизи их поверхности, часто расположены в межклеточниках. Ткани имеют млечные сосуды, смоляные каналы (ходы), особенно в хвойных растениях. В ряде межклеточников и клеток откладываются кристаллы щавелекислого кальция.

1.5. Культура тканей лекарственных растений — перспективное направление получения лекарственного сырья

Природные запасы дикорастущих лекарственных растений сокращаются вследствие часто неправильной и нерегламентированной их заготовки. Некоторые лекарственные растения на территории России не произрастают или произрастают в ограниченном количестве, что определяет потребность в импортировании сырья. Решение проблемы бесперебойного обеспечения химико-фармацевтической промышленности растительным сырьём возможно благодаря применению метода культуры органов, тканей и клеток высших растений, т.е. выращивания изолированных органов, тканей и клеток растений в стерильных условиях на питательных средах, при этом они сохраняют, как правило, способность к синтезу БАВ, свойственных виду растений, из которого выделены.

Культивирование тканей осуществляют двумя методами — поверхностным и глубинным (суспензионным).

- При поверхностном методе используют плотные питательные среды с агар-агаром, на которые в асептических условиях помещают кусочек ткани. Из него образуются скопления клеток — каллусы (от лат. *callus* — толстая кожа, мозоль), имеющие вид шарообразных образований. Интенсивность роста биомассы каллусов зависит от состава питательной среды, в которую добавляют витамины и стимуляторы роста. Выращивание обычно происходит в течение 30–40 дней.
- При глубинном методе в жидкую стерильную среду вносят клеточную суспензию, распределяя её по всему объёму среды. Выращивание клеток производят при непрерывном перемешивании и аэрации среды в течение 14–21 дня.

Первыми лекарственными растениями, исследованными в 1947 г. в культуре тканей (доказана их способность к синтезу БАВ), были барвинок розовый и белена чёрная. В последующем была установлена способность некоторых культур к образованию соединений, не обнаруженных в исходных растениях, например убихинона-10 в культуре табака, перакина и вомиленина в культуре раувольфии змеиной. Эти факты указывают на возможность направленного синтеза вторичных метаболитов в культуре тканей путём введения в состав среды соединений с целью их биотрансформации ферментной системой клеток в биологически активные ценные продукты.

Таким образом были установлены следующие свойства культур растительных тканей.

- Способность к синтезу ценных БАВ.
- Способность к созданию принципиально новых БАВ.
- Способность к биотрансформации дешёвых предшественников в конечные ценные продукты.

Это позволяет рассматривать биомассу культур растительных тканей как новый, перспективный вид растительного сырья.

В России метод культуры тканей был освоен в 1958 г. с момента организации соответствующей базы при Институте физиологии растений (ИФР) АН РФ. Успехи в этой области науки связаны с именем член-корр. АН РФ Р.Г. Бутенко.

Преимущества применения биомассы растительных тканей по сравнению с использованием дикорастущего или выращиваемого сырья следующие.

- Возможность получения растительного сырья вне зависимости от климатических географических условий произрастания. Это особенно важно при использовании в качестве сырья субтропических, тропических и исчезающих видов растений.
- Резкое сокращение времени выращивания биомассы клеток по сравнению с соответствующим растением (для культур клеток период выращивания составляет 25–75 сут, для растений — не менее сезона, а для некоторых из них, например женьшеня, — не менее 3–5 лет).
- Возможность оптимизации условий культивирования с целью повышения продуктивности клеточных линий.
- Возможность получения стандартного по содержанию БАВ сырья.
- Возможность регулирования скорости роста и биосинтеза БАВ.

Для введения в культуру ткани обычно отбирают от наиболее продуктивных растений. Однако известны факты, когда культуры белены чёрной или мака, полученные от высокопродуктивных органов растений, не синтезировали БАВ в значимых количествах. Кроме того, клеточные линии, получаемые от одного и того же растения, иногда настолько различаются по продуктивности, что целесообразнее путём дальнейшей селекции и оптимизации условий выращивания получить высокопродуктивный штамм, чем искать новое растение. Продуктивность первичного каллуса, как правило, значительно ниже, чем у интактного растения. Часто это связано с тем, что способностью к синтезу обладают лишь специализированные клетки, отсутствующие в неорганизованно растущей биомассе.

Известно, что культивирование клеток *in vitro* может сопровождаться значительным генетическим разнообразием (самоклональной изменчивостью), возникающим при длительном культивировании каллуса и затрагивающим уровень синтеза БАВ в клетке. На изменчивости клеток в культуре *in vitro* основана селекция штаммов-продуцентов, которую можно проводить различными методами.

- Селекционной работой с культурами-продуцентами установлена наибольшая эффективность комплексного использования мутагенов, селективных сред и высокоэффективных способов отбора. Так были получены высокопродуктивные штаммы раувольфии змеиной, диоскореи, барвинка розового и других культур (табл. 1-3).

Таблица 1-3. Культуры-суперпродуценты биологически активных веществ

Биологически активное вещество	Растение	Содержание биологически активного вещества, %		Увеличение продуктивности (количество раз)
		в культуре тканей	в растении	
Аймалицин	Барвинок розовый	1,8	0,3	6
Серпентин	То же	1-2	0,5	2-4
Аймалин	Раувольфия змеиная	1,5	0,3	5
Шиконин	Воробейник	12	1,5	8
Диосгенин	Дискорея	7,8	3	2,6

Важным условием промышленного использования культур тканей служит их стабильность, гарантирующая стандартность биомассы. Поэтому на всех этапах культивирования штаммов-продуцентов необходим регулярный поддерживающий отбор высокопродуктивного посевного материала. Исходя из вышеизложенного, современная технология культур-продуцентов с целью получения биомассы как лекарственного сырья заключается в следующем:

- получение высокопродуктивных и стабильных клеточных линий и штаммов;
- оптимизация условий поддержания в коллекции и выращивания штаммов и клеточных линий;
- разработка метода культивирования штаммов-продуцентов;
- разработка крупномасштабного выращивания штаммов-продуцентов с целью получения биомассы.

В промышленных условиях выращивают культуры тканей воробейника для получения красящего вещества шиконина (обладает бактерицидным действием), табака — продуцента убихинона-10 (природный антиоксидант), женьшеня — сырья для получения настойки, раувольфии змеиной — сырья для получения противоаритмических средств. Технологическая схема производства биомассы растительных тканей представлена на рис. 1-5.

1.6. Основные направления выявления новых лекарственных растений. Растительные ресурсы и их охрана

Целью проводимых исследований служит выявление новых лекарственных растений, содержащих новые БАВ, или растений с более высоким содержанием известных БАВ. Исследования проводят в следующих направлениях.

- Изучение средств отечественной народной медицины.
- Изучение различных видов растений по принципу филогенетического родства, т.е. исследование видов растений, относящихся к одному роду или входящих в одно семейство, на содержание определённых, уже используемых в медицине лекарственных веществ.
- Организация экспедиций для массовых химических исследований растений в полевых условиях с использованием экспресс-методов химического анализа на содержание алкалоидов, различных групп гликозидов, эфирных масел и т.д.

Охрана ресурсов

Фитосферой называют растительный покров земли. Основная роль растительности — фотосинтез, в результате которого создаётся фитомасса.

- Значение фотосинтеза и фитомассы.
 - Выделение кислорода в атмосферу.
 - Создание биомассы, имеющей большое питательное значение.
 - Создание почвы за счёт сохранения в ней минеральных веществ путём малого биологического кругооборота.

В 1972 г. принято постановление «Об усилении охраны природы и улучшении использования природных ресурсов». Лозунг современной биологии — «Сохранить все виды, существующие на Земле, не допустить исчезновения ни одного вида растений и животных».

- В настоящее время на Земле насчитывают около 300 тыс. видов высших растений, из них 1,5 тыс. видов лекарственных растений. Человек использует приблизительно 2,5 тыс. видов растений.
- За последние 150 лет исчезло около 600 видов растений, например каспийский лотос, земляничное дерево.
- «Международная Красная книга» издана в 1968 г. и включает все виды животных и растений, нуждающихся в охране. Полезные и лекарственные растения, как правило, не относятся к редким, но в связи с их заготовкой подлежат охране, выражающейся в рационализации их сбора. «Международная Красная книга» состоит из следующих отдельных листов.
 - «Красные листы» включают названия и биологические особенности видов растений, нуждающихся в срочной абсолютной охране.
 - «Белые листы» включают редкие и малоурожайные виды растений.
 - «Зелёные листы» содержат виды растений, спасённых человеком благодаря созданию заказников и заповедников.
- «Красная книга. Дикорастущие виды Флоры СССР, нуждающиеся в охране» издана Ботаническим институтом им. В.Л. Комарова АН СССР под редакцией академика А.Л. Тахтаджяна (1975). В неё включено около 600 видов растений, многие из которых относятся к лекарственным.

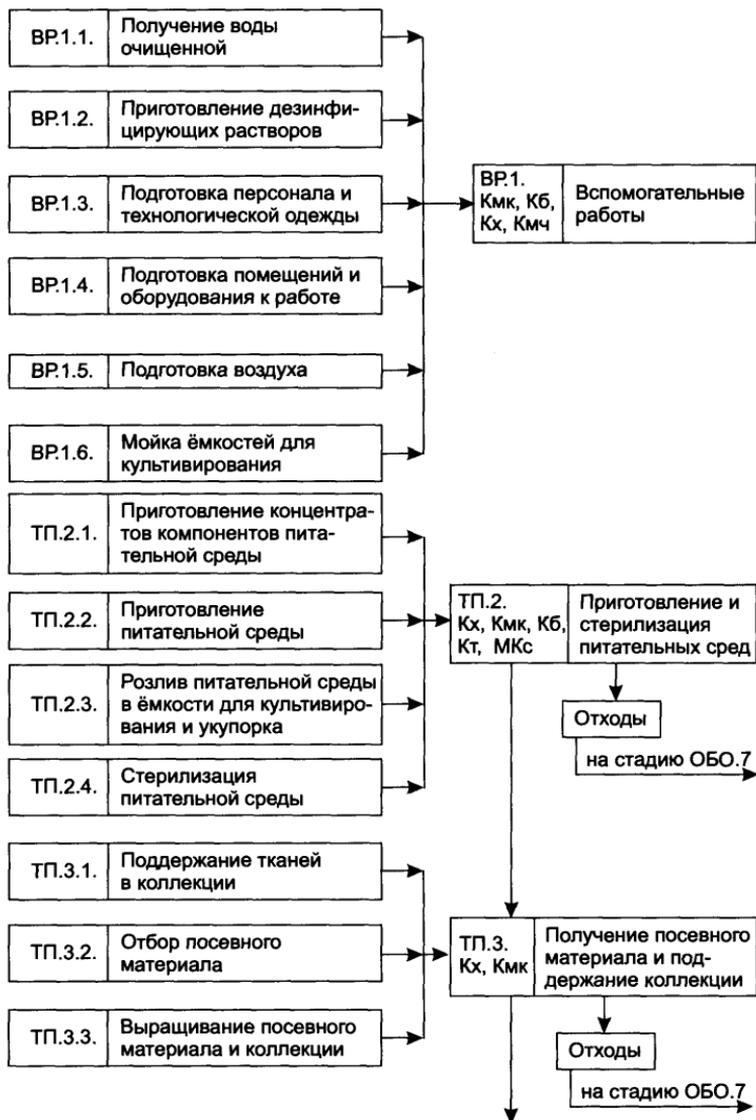
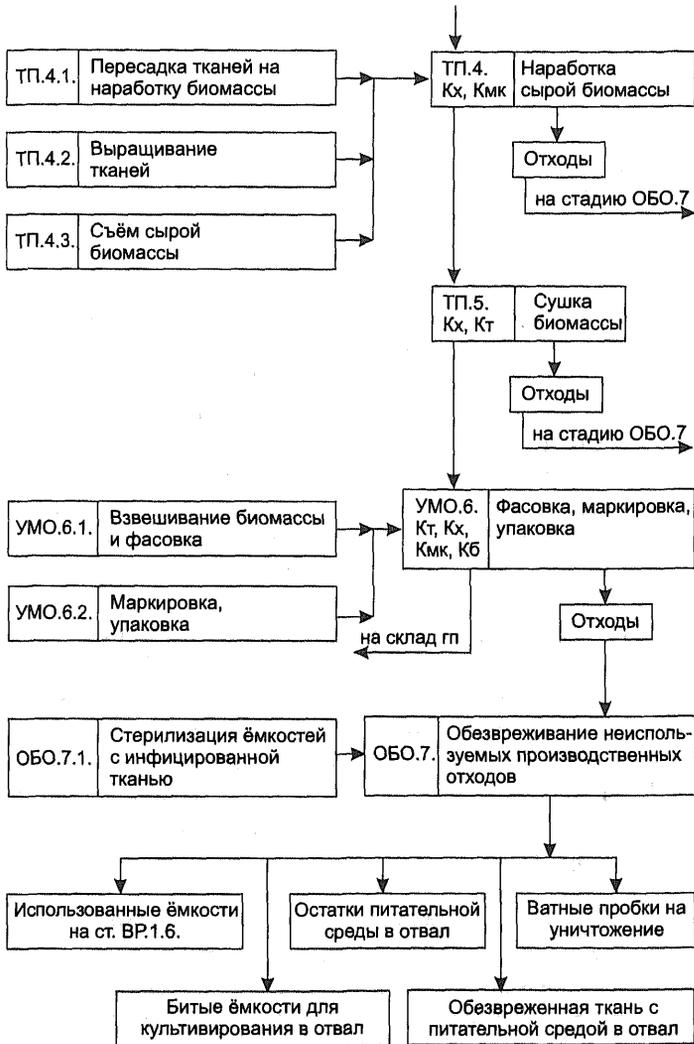


Рис. 1-5. Технологическая схема производства биомассы растительных тканей. ВР — стадии вспомогательных работ; ТП — стадии основного технологического процесса; ОБО — стадии обезвреживания отходов; УМО — стадии упаковки, маркировки и отгрузки готового продукта; Кх, Кт, Кб, Кмк, МКс, Мкч — контроль химический, технологический, биологический, микробной контаминации, микробиологический контроль стерильности, микробиологический контроль чистоты, соответственно, ГП — готовая продукция.

Продолжение технологической схемы
со стадии ТП.3



Продолжение рис. 1-5.

2.1. Теоретические основы процесса экстрагирования растительного сырья

В химико-фармацевтической промышленности используется около 150 видов лекарственного растительного сырья, из которого производят более 600 фитохимических препаратов. В основе ТП всех видов препаратов находится процесс экстрагирования суммы веществ из растительного сырья.

Для получения различных видов фитохимических препаратов применяют преимущественно высушенный растительный материал. Свежие растения используют в небольшом количестве (в основном для получения фитонцидных препаратов и соков) из-за сложности их хранения и транспортировки, а также быстрого разложения в них лекарственных веществ.

Растительный материал, подвергнутый сушке, претерпевает значительные изменения: из клеточного сока получают сухой остаток, внутренняя часть клетки заполнена воздухом, клеточная стенка и мембраны органоидов клетки после сушки приобретают свойства пористых перегородок.

При обработке измельченного растительного материала экстрагент за счёт смачивания и капиллярных сил проникает через поры внутрь клетки, вытесняя воздух. Большое значение в процессе экстрагирования имеют поверхностное натяжение и вязкость растворителя. Впитываясь, жидкость должна растекаться по поверхности клетки, что приводит к значительному увеличению поверхности соприкосновения и ускоряет процесс растворения экстрагируемых веществ. Чем больше поверхностное натяжение экстрагента, тем труднее пропитывается жидкостью растительный материал.

Заполнение капилляров и клеток экстрагентом может протекать длительно, так как воздух препятствует перемещению жидкости. Этот процесс можно ускорить вакуумированием слоя сырья. Если экстрагент хорошо смачивает сырьё, процесс заполнения клетки ускорится, таким образом коэффициент растекания зависит от угла смачивания (смачиваемости сырья) и поверхностного натяжения экстрагента.

- Для расчёта поверхностного натяжения предложено следующее уравнение.

$$\delta_{13} = \delta_{23} + \delta_{12} \cos \theta,$$

где δ_{13} , δ_{23} и δ_{12} — поверхностное натяжение на границе раздела фаз; номера фаз: 1 — экстрагент, 2 — воздух (газ), 3 — твёрдое тело; θ — краевой угол смачивания.

- При $\delta_{13} > \delta_{12} + \delta_{23}$ жидкая фаза растекается по поверхности твёрдого тела. Движущую силу процесса смачивания (коэффициент растекания) S определяют из следующего уравнения.

$$S = \delta_{13} - \delta_{23} - \delta_{12}, \text{ где}$$

S — коэффициент растекания; δ_{13} , δ_{23} и δ_{12} — поверхностное натяжение на границе раздела фаз.

- Следовательно, поверхностно-активные вещества (ПАВ), снижающие поверхностное натяжение на границе жидкость-газ (δ_{12}), улучшают процесс смачивания и растекания жидкости и ускоряют её проникновение в ткани растительного материала.

Растворитель внутри клетки вступает в контакт с клеточным содержимым. При этом растворимые вещества растворяются, высокомолекулярные соединения (ВМС) и коллоидные вещества набухают, далее неограниченно набухающие ВМС переходят в золь, а часть гелей пептизируется. Степень набухания сырья зависит от химической природы жидкости. Наиболее сильное набухание вызывает вода, наименьшее — неполярные растворители (масло, бензин и др.). Набухаемость сырья при экстрагировании спиртом зависит от содержания в нём воды. Являясь гидрофильным веществом, спирт вступает в конкуренцию с клеточным коллоидом за воду.

Из наружных разрушенных растительных клеток экстрагент вымывает растворимые и нерастворимые вещества (крахмал, слизь, белки, пектиновые вещества и др.). Через макропоры клеток протекает процесс диффузии, а через микропоры оболочки клеток — процессы осмоса и диализа.

- Осмос — диффузия молекул растворителя через пористую перегородку, разделяющую раствор и растворитель, до выравнивания концентраций экстрагируемых веществ.
- Диализ — диффузия через полупроницаемую пористую перегородку низкомолекулярных веществ до выравнивания концентраций.

Таким образом, в клетку проникает извлекатель, а через оболочку в извлечение — различные соли и другие соединения.

В связи с тем, что некоторые вещества внутри клеток связаны силами притяжения, растворитель должен их преодолеть, т.е. в процессе экстракции будет также происходить процесс десорбции ряда веществ.

В результате в клетке создаётся концентрированный раствор — «первичный сок». Благодаря разности осмотических давлений растворимые вещества выходят из клетки, а в неё проникает растворитель; «сталкивание» процессов осмоса и диализа приводит к набуханию растительного материала.

Основным физико-химическим процессом является диффузия, протекающая до наступления динамического равновесия концентраций растворённых веществ в клетке и вне её. Следовательно, экстракция веществ никогда не проходит полностью, т.е. в растительной клетке всегда остаётся часть растворимых веществ.

- Выход экстрагируемых веществ зависит от соотношения фаз и метода экстракции. Для уменьшения потерь лекарственных соединений извлечение из клеток растительного материала часто осуществляют принудительным методом (прессованием обрабатываемого растительного сырья или отжатием его на центрифугах).
- В процессе экстракции сочетаются две фазы: твёрдая (растительный материал) и жидкая (экстрагент). Протекание диффузии обусловлено различным содержанием растворимых веществ в указанных фазах и заключается в переходе вещества из твёрдой фазы в жидкую. Процесс перехода веществ из одной фазы в другую называют массообменом, или массопередачей, в изолированной замкнутой системе, состоящей из двух или большего количества фаз. Он возникает самопроизвольно и протекает до тех пор, пока между фазами в данных условиях температуры и давления не установится подлинное динамическое фазовое равновесие, при котором в единицу времени из первой фазы во вторую переходит столько же молекул, сколько в первую из второй.

Как известно из термодинамики, любой процесс, самопроизвольно протекающий в замкнутой изолированной системе, характеризуется фактором интенсивности данного вида энергии. В процессах массообмена между фазами, при отсутствии химического взаимодействия компонентов системы, фактором интенсивности служит разность концентраций.

По характеру диффузии различают три основных этапа экстракции.

1. Диффузия экстрактивных веществ из внутренней части клеток к их поверхности.

2. Диффузия веществ через ламинарный подслоя, окружающий частицу и возникающий за счёт сил трения (сил вязкости) экстрагента при протекании через слой сырья.

3. Конвективный перенос экстрактивных веществ от наружной поверхности ламинарного подслоя в общий поток растворителя. Конвективная (принудительная) диффузия тем эффективнее, чем интенсивнее гидродинамический режим (перемешивание и циркуляция). От гидродинамического режима зависит и толщина ламинарного подслоя.

Процесс массопередачи при установившемся режиме описывает уравнение:

$$dG = K \cdot F \cdot (C_1 - C_2) \cdot d\tau, \text{ где}$$

K — коэффициент массопередачи, м/с;

F — поверхность растительного материала, через которую проходит массообмен, м²;

τ — время экстракции, с;

C_1 — концентрация вещества в твёрдой фазе, кг/м³;

C_2 — концентрация веществ в жидкой фазе, кг/м³.

Коэффициент массопередачи рассчитывают по формуле:

$$K = \frac{1}{\frac{R}{D_B} + \frac{\delta}{D_J} + \frac{1}{\beta}}, \text{ где}$$

D_B — коэффициент внутренней диффузии вещества (из-за наличия ряда пористых перегородок внутри клетки он приблизительно в 10 раз меньше коэффициента молекулярной диффузии в жидкости);

D_J — коэффициент молекулярной диффузии вещества в жидком ламинарном подслое;

R — средний радиус размера частицы растительного материала (или 1/2 размера частицы, если она не круглая), м;

δ — толщина среднего диффузионного слоя вокруг частицы (ламинарный подслоя), м;

β — коэффициент массоотдачи (конвективной диффузии).

Основной фактор, определяющий скорость массопередачи, — внутреннее сопротивление твёрдой фазы. Уменьшение размера частиц приводит к снижению сопротивления.

Количественно теорию молекулярной диффузии разработал А. Фик (1855), а в 1896 г. А.Н. Шукарев применил её для систем твёрдое тело-жидкость. А. Фик доказал, что кинетика диффузии аналогична кинетике теплопроводности, теория которой была развита Ж.Б.Ж. Фурье.

- По закону Фика–Шукарева количество растворённого вещества G (кг), продиффундировавшего сквозь некоторый слой растворителя (извлекателя), прямо пропорционально разности концентраций этого слоя ($C_1 - C_2$) (кг/м³), времени τ (ч), площади поверхности слоя F (м²) и обратно пропорционально толщине диффузионного слоя δ (м).

$$G = - \frac{D \cdot F \cdot \tau (C_1 - C_2)}{\delta}, \text{ где}$$

D — коэффициент диффузии, равный количеству вещества, способного продиффундировать в единицу времени через единицу поверхности при разности концентраций, равной единице. D выражают в м²/ч.

- Коэффициент диффузии определяют для различных веществ на основании экспериментальных данных. Он зависит от рода диффундирующего вещества (K_0), прямо пропорционален температуре (T) и обратно пропорционален вязкости извлекателя (η). Математическая зависимость установлена в 1905 г. Эйнштейном.

$$D = \frac{K_0 \cdot T}{\eta}, \text{ где}$$

K_0 — постоянная, не зависящая от температуры и обратно пропорциональная радиусу частиц (r) растворённого вещества.

$$K_0 = \frac{R}{6 N_0 \pi r}, \text{ где}$$

R — газовая постоянная (0,0821 л × атм/градус × гмоль); N_0 — число Авогадро ($6,023 \times 10^{23}$); r — радиус диффундирующих частиц, м;

T — абсолютная температура, градус;

η — вязкость, кг·с/м².

Согласно уравнению, коэффициент диффузии увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера частиц экстрагируемого вещества. Чем меньше радиус частиц, тем быстрее идёт диффузия. Например, белковые и слизистые вещества, находящиеся в состоянии коллоидных растворов, диффундируют плохо, так как имеют крупные молекулы (небольшой коэффициент диффузии). Вещества молекулярной или ионной дисперсии, имеющие малые размеры частиц, проникают в раствор значительно быстрее (высокие коэффициенты диффузии). Коэффициенты диффузии для некоторых веществ в воде приведены в табл. 2-1.

Таблица 2-1. Коэффициенты диффузии веществ в воде

Вещество	Молекулярная масса	Коэффициенты диффузии, (см ² /сут)	
		температура 20 °С	температура 70 °С
KCl	74,56	1,71	4,98
Na ₂ SO ₄	142,04	0,89	2,58
MgSO ₄	127,37	0,46	1,32
Лимонная кислота	192,13	0,57	1,65
Сахароза	342,00	0,37	1,07
Альбумин	43 800	0,0088	0,0255

Коэффициент конвективной диффузии (β) при интенсификации перемешивания возрастает и становится максимальным при турбулентном движении. Поэтому при расчётах коэффициента массоотдачи третьей составляющей можно пренебречь. В этом случае определяющей для процесса экстракции становится первая составляющая знаменателя, т.е. величина коэффициента внутренней диффузии (D_v), так как свободная диффузия веществ в ламинарном подслое (вторая составляющая) оказывает незначительное влияние вследствие его малой толщины (δ). Для аналитического расчёта коэффициента массоотдачи (β) часто используют выражение, полученное из уравнения массоотдачи:

$$m = \beta F \Delta C \tau,$$

$$\text{из него } \beta = \frac{m}{F \Delta C \tau}; \Delta C = \frac{\Delta C_H - \Delta C_K}{2,3 \cdot \lg \frac{\Delta C_H}{\Delta C_K}}, \text{ где}$$

m — количество проэкстрагированного вещества;

F — поверхность экстрагирования твёрдой фазы;
 ΔC — среднелогарифмическая разность концентраций;
 ΔC_H и ΔC_K — начальная и конечная разности концентраций соответственно.

Уравнение Фика–Шукарева может быть также выражено в дифференциальной форме:

$$dG = -DF \cdot \frac{\partial c}{\partial x} \cdot d\tau, \text{ где}$$

$\frac{\partial c}{\partial x}$ — градиент концентрации, показывающий изменение концентрации за бесконечно малый промежуток времени ($d\tau$) на единице длины нормали (dx). По мере протекания процесса градиент концентраций падает.

Приведённое выражение носит название первого закона Фика, описывающего стационарный процесс переноса вещества.

Динамический процесс, идущий при изменении градиента концентрации, описывает второй закон Фика.

$$\frac{dc}{d\tau} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Уравнение показывает изменение концентрации вещества в определённой точке в зависимости от времени. В пространственной форме уравнение имеет следующий вид:

$$\frac{dc}{d\tau} = D_M \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right), \text{ где}$$

D_M — коэффициент массопроводности.

2.2. Факторы, влияющие на процесс экстрагирования

На процесс экстрагирования растительного материала оказывает влияние ряд факторов, которые необходимо учитывать при выборе условий экстрагирования, — анатомическое (или гистологическое) строение, степень и характер измельчения растительного материала, разность концентраций, температурный режим и длительность экстракции, природа и вязкость экстрагента, ПАВ и гидродинамика слоя растительного материала.

Анатомическое (или гистологическое) строение растительного материала

- Стенки клеток служат преградой для прохождения жидкостей. Клеточные оболочки состоят из клетчатки, часто пропитанной инкрустирующими веществами (церином, воском и др.), изменяющими размер пор и характер смачиваемости. Поры клеток имеют ультрамикроскопические размеры, и через них путём ультрафильтрации проникают лишь истинные растворы. Кроме того, клеточная оболочка содержит несколько крупных пор, через которые происходит медленное протекание жидкости.
 - Через тонкостенные паренхимные клеточные оболочки травянистых частей растения, листьев и цветков, имеющих большое количество устьиц, экстрагент и вещества в молекулярно-ионном состоянии диффундируют легко. Если же стенки клеток толстостенные, одревесневшие, пропитанные гидрофобными веществами (церином, воском, смолой), диффузия протекает очень медленно (практически отсутствует); в этом случае материал нужно сильно измельчать, чтобы было вскрыто большее количество клеток.
- При экстракции свежего растительного материала на процесс экстрагирования большое влияние оказывает плазма, заполняющая всю внутреннюю часть клетки и выстилающая оболочку. Эта плёнка плазмы в коллоидном состоянии не пропускает растворы солей, сахаров и других веществ. Поэтому перед процессом экстракции её необходимо разрушить, что достигается кипячением или обработкой растительного материала крепким спиртом.
 - При кипячении происходит денатурация белков плазмы.
 - При обработке спиртом (как при сушке сырья) происходят обезживание клеток и их гибель. Спирт обладает высокой гигроскопичностью, при соприкосновении с растительной клеткой «оттягивает» из неё влагу и вызывает плазмолиз.

Степень и характер измельчения растительного материала

Для каждого растительного материала оптимальная степень измельчения и его характер зависят от анатомического строения и химического состава экстрагируемого сырья.

- Степень измельчения определяет поверхность соприкосновения фаз (чем она больше, тем скорее протекает диффузия).
 - Однако очень мелкие растительные порошки для экстрагирования применять не следует, что связано со следующими причинами.
 - ◆ Мелкие порошки содержат много разрушенных клеток, из них в извлечение переходит большое количество балластных веществ, нерастворимых частиц и коллоидов. В результате получается мутная, трудно очищаемая жидкость.
 - ◆ Очень мелкий порошок образует с растворителем тестообразную массу (а при содержании в нём слизи — студенистую массу), экстрагирование которой затруднено, так как она оказывает большое сопротивление прохождению извлекателя.
 - Обычно для различного растительного материала рекомендуют следующую крупность измельчения (более крупное измельчение нецелесообразно, так как в слое замедляется процесс экстракции лекарственных веществ, а при длительном настаивании в извлечение переходит много балластных веществ): листья, цветки и травы — до частиц размером 3–5 мм, стебли, корни и кора — до частиц размером 1–3 мм, плоды и семена — до частиц размером 0,3–0,5 мм (так как оболочка их клеток покрыта гидрофобными веществами).
- Характер измельчения растительного сырья оказывает большое влияние на процесс экстракции и качество вытяжки.
 - Растительные материалы, содержащие большое количество слизи, коллоидов и других набухающих веществ, рационально измельчать на корнетраверезках таким образом, чтобы срезы их по возможности были гладкими (уменьшается количество разрушенных клеток, улучшается качество извлечения).
 - Растительные материалы (древесину), содержащие дубильные вещества, целесообразно измельчать поперёк волокон (клетки имеют удлинённую веретенообразную форму, при поперечном измельчении вскрывается их большое количество, что обеспечивает доступ экстрагента).
 - Многие растительные материалы целесообразно измельчать таким образом, чтобы поверхность среза была рваной (увеличивается количество вскрытых клеток, поэтому экстракция протекает значительно быстрее, но в жидкость переходит и много нерастворимых веществ).
 - В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХФИ) проведено исследование влияния

различных методов измельчения растительного сырья на эффективность процесса экстракции различных веществ. При этом установлено, что измельчение растительного сырья целесообразно проводить на валковых дробилках, так как в этом случае быстрее наступает динамическое равновесие в системе твёрдое тело-жидкость по лекарственным веществам (табл. 2-2).

Таблица 2-2. Время установления динамического равновесия в зависимости от характера измельчения сырья

Лекарственное сырьё, действующие вещества	Методы измельчения	Время установления динамического равновесия, ч
Корни горичника, кумарины	Эксцельсиор	8
	Вальцевание	5
Корни алтея, полисахариды	Корнерезка	8
	Вальцевание	4
Соцветия ромашки, азулены и полисахариды	Эксцельсиор	5
	Вальцевание	3
Галлы турецкие, танин	Эксцельсиор	6
	Вальцевание	3

- Клетки сухого растительного материала заполнены воздухом. Воздух и пористые перегородки органоидов оказывают сопротивление прохождению растворителя. При вальцевании сырьё подвергается раздавливанию, в результате происходят разрыв воздухоносных полостей, образование микротрещин. Это приводит к более эффективному разрушению растительных тканей, ускоряет процесс проникновения экстрагента и растворение экстрагируемых веществ.
- Для интенсификации процесса экстрагирования для семян и плодов рекомендован комбинированный способ измельчения: сначала на молотковой или ударно-центробежной мельнице, а затем на валковой дробилке до размера частиц 0,1–0,2 мм.

Разность концентраций

Разность концентраций является основной движущей силой диффузионного процесса. Диффузионный процесс при экстракции протекает до установления динамического равновесия концентраций в системе твёрдое тело-жидкость. Поэтому в процессе экстракции не-

обходимо поддерживать максимальную разность концентраций, чего на практике достигают перемешиванием, циркуляцией экстрагента или заменой извлечения чистым экстрагентом (можно осуществлять периодически и непрерывно).

- При изучении кинетики экстракции веществ методом настаивания (без перемешивания) получены кривые экстракции, представляющие собой типичные изотермы, стремящиеся к равновесию. Как видно из рис. 2-1, скорость экстракции гликозидов в значительной мере зависит от их концентрации в сырье (от разности концентраций).
 - В небольшом периоде времени ($\Delta\tau = 10$ мин) скорости экстракции при первом (c_1), втором (c_2) и третьем (c_3) настаивании уменьшаются:

$$\frac{dc_1}{d\tau} > \frac{dc_2}{d\tau} > \frac{dc_3}{d\tau}$$

- Но в связи с тем, что при первом, втором и третьем настаиваниях в сырье содержится различное количество действующих веществ, то, несмотря на большую скорость экстракции, равновесие при первой экстракции в системе твёрдое тело-жидкость достигается за 5 ч, при второй — за 3 ч, при третьей — за 1 ч. Таким образом,

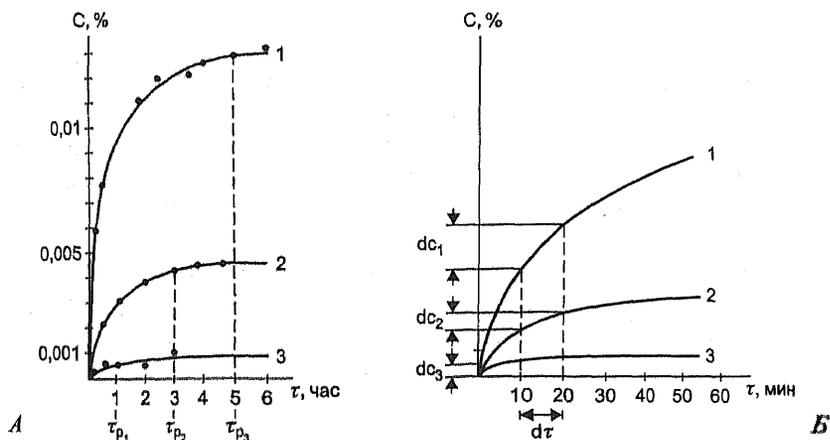


Рис. 2-1. Кинетика экстракции гликозидов из листьев ландыша. Соотношение сырьё-экстрагент (70% спирт) 1:10. 1 — первое настаивание; 2 — второе настаивание; 3 — третье настаивание; А — установление равновесия; Б — скорость экстракции; τ_{p1} , τ_{p2} , τ_{p3} — время, за которое устанавливается равновесие при первом, втором и третьем настаивании; d_{c1} , d_{c2} , d_{c3} — градиент (разность) концентраций при первом, втором и третьем настаивании (по Г.К. Гончаренко, Е.И. Орловой, 1966).

длительность установления динамического равновесия при каждом повторном настаивании уменьшается.

- Время установления равновесия в системе при экстракции видов сырья, различающихся по анатомической структуре и содержащих различные действующие вещества, водой и спиртом обычно находится в пределах 3–8 ч. Следовательно, принятое на ряде фармацевтических фабрик настаивание в течение 24–28 ч явно длительнее необходимого.
- В замкнутой системе использование вибрации, пульсации и циркуляции позволяет увеличить разность концентраций и ускорить установление динамического равновесия по содержанию лекарственных веществ в системе растительное сырьё-экстрагент.
 - Например, при применении эксцентрикового вибратора с частотой колебаний 50 Гц и амплитудой 0,5–1 мм равновесие в системе по алкалоидам достигается за 2 ч (вместо 6 ч при стабильном настаивании). Использование пульсации в системе сырьё-экстрагент при изменении частоты пульсаций от 1,5 до 6,6 в секунду и амплитуды от 1 до 4 мм практически оказывает аналогичное влияние и способствует установлению равновесия в течение 3 ч (двукратное ускорение процесса экстрагирования).
 - Циркуляция экстрагента через слой также увеличивает движущую силу процесса экстрагирования. Так, при циркуляции экстрагента через слой растительного сырья со скоростью $0,275 \cdot 10^{-3}$ м/с равновесие в системе достигается за 2 ч (т.е. так же, как при использовании вибрации в указанном выше режиме).

Температурный режим и длительность экстракции

Температурный режим необходимо подбирать в зависимости от характера растительного сырья и свойств лекарственных веществ.

- Под влиянием температуры усиливается процесс диффузии и диализа, материал быстрее набухает, что в ряде случаев приводит к разрыву клеток, гибели микрофлоры, инактивации ферментов, а при экстракции свежего растительного материала — разрушению плазмы, свёртыванию белков, что значительно ускоряет процесс экстракции. Например, повышение температуры на 50 °С приводит к увеличению коэффициента диффузии в 3 раза (см. табл. 2-1).
- Однако повышение температуры не всегда целесообразно, так как может привести к разрушению термолабильных лекарственных веществ

(например, гликозидов, алкалоидов), ухудшению растворения или испарению некоторых веществ (например, эфирных масел), переходу в извлечение большего количества балластных веществ (например, крахмала, пектина, инулина), а также (при разрыве клеток) — коллоидов и нерастворимых веществ, что затрудняет дальнейшую очистку извлечения, увеличивает его вязкость и ухудшает процесс фильтрации.

Длительность экстракции. Количество вещества, продиффундировавшего через слой сырья, прямо пропорционально длительности процесса. Во время экстракции в извлечение переходят не только биологически активные, но и балластные вещества. Поэтому о конце процесса извлечения необходимо судить не по сумме экстрактивных, а по количеству действующих веществ. Последние (например, алкалоиды, гликозиды) имеют меньшую молекулярную массу (300–500), благодаря чему диффундируют быстрее высокомолекулярных веществ, поэтому в ряде случаев увеличение длительности экстракции нецелесообразно (ухудшается качественный состав извлечения вследствие большого содержания балластных веществ). Поэтому необходимо стремиться к ускорению полноты извлечения, используя все факторы, ведущие к интенсификации процесса экстракции. Ускорение процесса экстракции целесообразно и с экономической точки зрения (увеличивается фондоотдача). В большинстве случаев экстракция наиболее активно протекает в первые часы, а затем, несмотря на использование новой порции экстрагента, её скорость заметно снижается, и полнота извлечения наступает через сравнительно длительное время. Поэтому процесс экстракции целесообразно прекратить, когда предполагаемая (расчётная) дополнительная экстракция остатков действующих веществ не окупится избыточными расходами на ценные экстрагенты (спирт, эфир).

Природа экстрагента

Выбор оптимального экстрагента в технологии фитохимических препаратов имеет большое значение.

Экстрагент должен удовлетворять следующим требованиям.

- Обладать избирательностью действия, т.е. максимально извлекать необходимое лекарственное вещество (или их комплекс) из растений и минимально — балластные вещества.
- Хорошо смачивать растительный материал, обладать необходимым десорбирующим действием для проникновения через стенки клеток.

- Не вступать в химические реакции с лекарственными веществами и не изменять их фармакотерапевтических свойств.
- Быть фармакологически индифферентным (если он входит в состав препарата) и удобным в использовании с точки зрения техники безопасности (с учётом горючести, взрывоопасности и вредных воздействий на организм обслуживающего персонала).
- Быть дешёвым, доступным и экономичным.

К наиболее распространённым экстрагентам в производстве фитохимических препаратов относят воду очищенную и этиловый спирт.

- Вода очищенная (*Aqua purificata*).

- Преимущества воды очищенной как извлекателя: хорошо проникает через клеточные стенки (если они не пропитаны гидрофобными веществами), растворяет многие лекарственные вещества (в т.ч. лучше других извлекателей — соли алкалоидов, гликозиды, дубильные вещества), доступность, дешевизна и соответствие всем требованиям техники безопасности, фармакологическая индифферентность.

- Недостатки воды очищенной как извлекателя: в ней не растворимы многие неполярные лекарственные вещества (например, масла, смолы, кумарины), она имеет большое поверхностное натяжение, отсутствуют антисептические свойства (поэтому водные извлечения не стойки при хранении), вызывает гидролитическое расщепление многих веществ (особенно при высокой температуре), имеет большие значения температуры кипения (100 °С) и теплоты парообразования (539 ккал/кг, или 2258 кДж/кг).

- Этиловый спирт (*Spiritus aethylicus*) служит хорошим растворителем для ряда лекарственных веществ, плохо растворимых в воде (например, многих гликозидов, алкалоидов, эфирных масел, смол). Его широко применяют в производстве фитохимических препаратов, особенно галеновых (настоек, жидких экстрактов).

- Преимущества этилового спирта как извлекателя: обладает бактериостатическим действием (в извлечениях, содержащих не менее 20% этилового спирта, не развиваются микроорганизмы), инактивирует ферменты (поэтому препятствует течению гидролитических процессов в растительных тканях), вследствие летучести этилового спирта спиртовые растворы легко сгущаются до состояния густых и порошкообразных веществ, имеет более низкие, чем у воды, значения теплоты парообразования (216,4 ккал/кг, или 906,7 кДж/кг) и температуры кипения (у безводного этилового спирта 78,4 °С), доступность и относительная дешевизна.

– Недостатки этилового спирта как извлекателя: огне- и взрывоопасность, фармакологически не индифферентен (оказывает местное и общее действия на организм человека).

При выборе растворителя исходят из принципа «подобное растворяется в подобном». Для извлечения полярных веществ применяют полярный экстрагент, неполярных (эфирных масел, кумаринов, оснований алкалоидов) — неполярный экстрагент. О полярности экстрагента можно судить по значению диэлектрической проницаемости: чем она выше, тем полярнее экстрагент.

Свойства растворителей, используемых в качестве экстрагентов, представлены в табл. 2-3.

Таблица 2-3. Свойства растворителей, используемых в качестве экстрагентов

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость	Температура кипения, °С	Плотность при 20 °С, г/см ³	Поверхностное натяжение при 20 °С, Н/м×10 ³	Вязкость при 20 °С, мПа·с
Вода очищенная	78,2	100,0	1,00	72,75	1,00
Спирт метиловый	37,9	64,6	0,793	22,99	0,60
Спирт этиловый	25,2	78,39	0,789	22,03	1,20
Ацетон	20,7	56,24	0,790	23,70	0,32
Спирт пропиловый	19,7	97,2	0,804	22,90	2,23
Дихлорэтан	10,3	83,5	1,26	32,20	0,89
Метилен хлористый	9,1	40,00	1,33	27,50	0,45
Этилацетат	6,0	77,15	0,90	23,75	0,49
Хлороформ	4,7	61,26	1,49	27,14	0,57
Эфир этиловый	4,2	34,5	0,71	16,49	0,23
Бензол	2,3	78,50	0,88	28,87	0,65
Углерод четырёххлористый	2,2	76,80	1,595	25,68	0,97
Гексан	1,9	68,74	0,659	1,41	0,31

Вязкость экстрагента

Коэффициент диффузии обратно пропорционален вязкости экстрагента. Следовательно, в менее вязких жидкостях быстрее протекают диффузионные процессы. На вязкость извлекателей большое влияние оказывает температура, поэтому при необходимости

экстракции извлекателем с большой вязкостью его целесообразно использовать в нагретом состоянии. Большая вязкость экстрагента и его поверхностное натяжение затрудняют проникновение жидкости в узкие капилляры (каналы) клеточных оболочек.

В табл. 2-4 приведены показатели вязкости некоторых экстрагентов.

Таблица 2-4. Вязкость экстрагентов

Экстрагент	Температура, °С	Абсолютная вязкость, мПа·с	
Вода очищенная	0	1,792	
	20	1,000	
	60	0,469	
Спирт этиловый	20%	20	2,18
		60	0,74
	40%	20	2,91
		60	0,89
Масло льняное	20	7,00	
Масло касторовое	20	1000,00	

Поверхностно-активные вещества

Для увеличения скорости экстрагирования и большей полноты извлечения действующих веществ применяют в виде добавок к извлекателю ПАВ. Эти вещества значительно ускоряют процесс экстракции алкалоидов, гликозидов, эфирных масел и других веществ из растительного сырья.

К ПАВ относят органические соединения, в молекулы которых входят одновременно полярные группы (например, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$) и неполярные углеводородные цепочки. Молекулы таких веществ являются дифильными. Ускорение процесса экстрагирования в присутствии ПАВ можно объяснить, в частности, их способностью снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз, тем самым улучшать смачиваемость клеток растительного материала, увеличивать поверхность растворителя и глубину его проникновения в клетки. ПАВ могут также повышать растворимость экстрагируемых веществ (например, эфирных масел). Экспериментально установлено,

что добавление к экстрагенту небольших количеств (0,01–0,1%) ПАВ приводит к увеличению количества экстрагируемого вещества, ускорению процесса экстракции или достижению полноты извлечения при меньшем объёме экстрагента. В ряде случаев добавление ПАВ к экстрагенту не ускоряет процесс экстрагирования из-за наличия природных ПАВ в растительном сырье.

Различают ПАВ катионного и анионного типов, а также неионогенные ПАВ.

- Оптимальны для экстракции алкалоидов ПАВ катионного типа, например цетаб (цетилтриметиламмоний бромид). Высокий эффект катионных ПАВ предположительно связан не только со снижением поверхностного натяжения и улучшением смачиваемости, но и с их ионообменными свойствами. Структурная формула цетаба представлена на рис. 2-2.

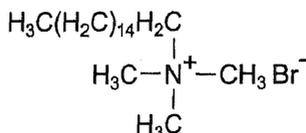


Рис. 2-2. Структурная формула цетаба (ПАВ катионного типа).

- При водной экстракции из хинной коры за 48 ч настаивания экстрагируется 33% алкалоидов, а при добавлении 0,5% цетаба выход алкалоидов за 2 ч экстракции достигает 47%. Дальнейшее увеличение концентрации цетаба не вызывает увеличения выхода алкалоидов.
- Водные растворы цетаба экстрагируют из ипекакуаны на 15% больше алкалоидов, чем без его добавления.
- ПАВ анионного типа не пригодны для ускорения процесса экстракции, так как алкалоиды, например, в их присутствии осаждаются.
- Неионогенные ПАВ в значительной степени влияют на выход гликозидов. Наибольшее применение среди них нашёл твин-80 (оксипропилированный моноолеат сорбитана), его структурная формула представлена на рис. 2-3. Например, 1% водным раствором твина-80 из листьев алоэ экстрагируется 98% гликозидов (при водной экстракции — лишь 60%), что предположительно связано с улучшением растворимости агликонов в воде.

увеличиваются «мёртвое пространство пор» и удельное сопротивление слоя, а эффективная омываемая поверхность уменьшается, что приводит к ухудшению массообмена.

– Сопротивление слоя зависит и от принципа подачи экстрагента.

◆ При подаче растворителя сверху сжатие слоя происходит неравномерно по высоте аппарата. Причиной сжатия слоя служит разница между давлением жидкости, окружающей частицу, и давлением вышележащих частиц. Эта разность почти равна нулю со стороны поступления жидкости и максимальна у решётки, поддерживающей слой. Степень уплотнения частиц зависит от сжимающих усилий: она наименьшая со стороны поступления жидкости и наибольшая у решётки, а следовательно, наибольшее сопротивление слоя прохождению жидкости возникает в нижней части экстрактора. Промежуточные решётки принимают на себя часть общего сопротивления и снижают удельное давление, что улучшает массообмен.

◆ Установки с восходящим потоком жидкости характеризуются лучшими показателями работы. По достижении скорости, при которой разность давлений становится равной или превышает массу набухшего материала, слой не сжимается, а наоборот, разрыхляется до всплывания (при этом легче из слоя вытесняется воздух).

• **Скорость поступления экстрагента.** Увеличение скорости поступления экстрагента до определённых пределов улучшает процесс экстракции. Например, с увеличением на 50% скорости экстрагента в диффузоре с сахарной стружкой величина коэффициента массоотдачи возрастает на 56%. Коэффициент массоотдачи в непрерывно действующих диффузорах при прочих равных условиях в 2 раза больше, чем в диффузионной батарее.

• **Равномерность движения экстрагента по сечению аппарата.**

– На практике для увеличения объёмной нагрузки экстракторов измельчённое растительное сырьё стремятся загружать с большей плотностью. Многие виды сырья в измельчённом состоянии представляют собой смеси частиц, резко различающиеся по величине. При образовании слоя эластичные частицы располагаются таким образом, что увеличиваются поверхность соприкосновения и извилистость пути движения жидкости. Кроме того, мелкие частицы могут располагаться между крупными, закрывая сквозные каналы, что ещё больше увеличивает извилистость пути

движения жидкости. В процессе набухания частиц сырья снижаются упругие свойства слоя, под воздействием собственной массы и давления экстрагента слой постепенно деформируется. Все перечисленные явления способствуют образованию значительной извилистости и неравномерности сечения каналов, что в значительной мере увеличивает гидравлическое сопротивление слоя.

- Направление и скорость движения жидкости по разветвлённым извилистым каналам переменного сечения часто изменяются. Вследствие этого потеря напора в слое любых видов растительного сырья обусловлена не только силами вязкости, возникающими из-за трения жидкости о частицы материала, но и силами инерции из-за движения по извилистым каналам переменного сечения и направления. Влияние каждой составляющей на потерю напора в целом зависит от индивидуальной структуры слоя и выражается уравнением (первый член уравнения выражает потерю напора от сил трения, а второй — от сил инерции):

$$\frac{\Delta P}{L} = aw + \delta \rho w^2, \text{ где}$$

$\frac{\Delta P}{L}$ — потеря напора на единицу высоты слоя, Н/м²·с;

w — фиктивная (средняя) скорость движущейся сквозь слой среды, м/с;

ρ — плотность среды, кг/м³;

a и δ — коэффициенты, являющиеся функцией переменных, характеризующих свойства среды и свойства слоя.

Наиболее общей формой двучленного уравнения, включающей большее количество гидродинамических параметров, характеризующих слой, служит уравнение, предложенное Д.О. Коллеровым:

$$\frac{\Delta P}{Lw} = K_0 \left(\frac{L_g}{L} \right)^2 \cdot S_0^2 \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \cdot \mu + K_x \left(\frac{L_g}{L} \right)^3 S_0 \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon^3} \cdot \rho \cdot w, \text{ где}$$

S_0 — удельная поверхность материала, м²/м³;

ε — пористость (порозность) слоя сырья, м³/м³;

$\frac{L_g}{L}$ — относительная длина поровых каналов (извилистость), м/м;

L — высота слоя, м;

L_g — действительная длина порового канала, м;

μ — динамический коэффициент вязкости, н·с/м²;

K_0 — коэффициент, равный 2,5 (фактор формы);

K_x — коэффициент, для растительных материалов равный 0,227.

Интенсификация процессов экстракции должна идти путём создания условий, способствующих повышению коэффициента массопередачи. Наравне с другими факторами при разработке оптимального режима экстракторов всех систем необходимо учитывать гидродинамику слоя. При исследовании гидродинамики некоторых видов сырья, обладающих различными упругими свойствами (т.е. способностью сопротивляться внешнему давлению), были получены следующие результаты.

- Наибольшего сопротивления слой растительного материала достигает после полного набухания. Время полного набухания некоторых видов сырья при использовании воды очищенной (15 °С) представлено в табл. 2-5.

Таблица 2-5. Время полного набухания некоторых видов растительного сырья

Наименование сырья	Время набухания, мин
Листья красавки и трифоли	50
Листья ландыша	90
Трава горичвета и плоды боярышника	150
Плоды* солянки и можжевельника	180
Трава эфедры и анабазиса	250
Соевые бобы	280
Хвоя еловая	400

*Плоды использованы в неизмельчённом виде.

- Слои разных видов сырья в полностью набухом состоянии обладают различной упругостью. Исходя из величины наблюдаемого критического давления, при превышении которого нарушается гидродинамическая закономерность в слое (структура слоя), исследуемое сырьё, по данным проф. П.Г. Романкова и соавт., подразделяют на три группы.
 - К первой группе относят сырьё, обладающее большой упругостью, которое без изменения структуры слоя выдерживает перепад давлений до 5 атм (плоды боярышника и сои).
 - Ко второй группе относят сырьё, в слое которого происходят внутренние изменения при перепаде давлений более 0,5 атм, хотя

внешнее изменение начинается лишь при перепаде давлений выше 5 атм (хвоя еловая, травы эфедры и анабазиса, плоды солянки Рихтера). При данном перепаде давлений предположительно в слое сырья вследствие превышения предела упругой деформации набухших частиц происходят расширение и выпрямление части каналов, и вода устремляется по каналам с меньшим сопротивлением, поэтому прирост скорости начинает опережать прирост перепада давлений.

- Третья группа включает сырьё, внутренние и внешние изменения слоя которого происходят при перепаде давлений, равном 2 атм (трава адониса, листья и надземная часть красавки, листья ландыша, плоды можжевельника). В этой группе прирост сопротивления движению опережает прирост скорости, потому что в слое сырья по мере сжатия и уменьшения пористости более определённой величины происходят значительное уменьшение сечения большинства каналов и увеличение их извилистости.
- Определения производили при фиктивной скорости извлекателя 0,03 м/с, когда пористость слоёв варьировала в пределах 0,3–0,5 м³/м³. Эффективная поверхность и извилистость поровых каналов находятся в прямой зависимости от пористости (порозности) слоя. Так, для сырья второй группы при уменьшении пористости от 0,528 до 0,316 м³/м³ величина извилистости увеличивалась в 1,5 раза, а эффективная поверхность уменьшалась для хвои в 2 раза, а для эфедры и анабазиса приблизительно в 3 раза.

Таким образом, на эффективность процесса экстракции влияет множество факторов, которые необходимо учитывать при выборе экстрагента и режима экстрагирования.

2.3. Методы экстрагирования и используемое оборудование

Методы экстрагирования растительного сырья в производстве фитопрепаратов подразделяют на периодические и непрерывные.

- В периодических методах подачу сырья и экстрагента осуществляют последовательно периодически. К этим методам относят настаивание (мацерацию одноступенчатую и многоступенчатую), перколяцию (вытеснение), циркуляционную экстракцию, противоточный метод экстрагирования (реперколяцию) в батарее экстракторов.

- В непрерывных методах подача сырья и экстрагента, выгрузка шрота и получение извлечения происходят одновременно и непрерывно. Для непрерывного экстрагирования применяют различные типы противоточных экстракторов, различающихся конструктивно.

Периодические методы экстрагирования

Метод мацерации (настаивания)

Мацерация (от лат. *macerare* — намачивать) — наиболее старый метод экстрагирования. Получение извлечений методом мацерации заключается в следующем: измельчённый до требуемой степени материал помещают в экстрактор-настойник. Это аппарат с ложным дном — решёткой, покрытой фильтрующим материалом, под которой находится пространство для сбора извлечения и кран для слива вытяжки (рис. 2-4).

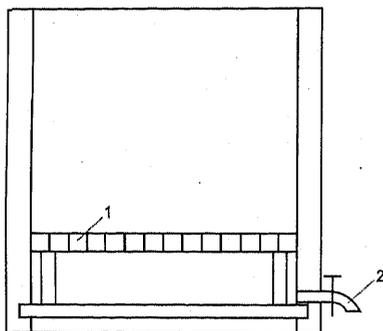


Рис. 2-4. Настойник. 1 — решётка; 2 — кран для слива вытяжки.

В настойник загружают измельчённый растительный материал и экстрагент в количестве, необходимом для получения при сливе требуемого количества извлечения с учётом набухания сырья. Настаивание ранее проводили в течение 12–24 ч, хотя динамическое равновесие в системе твёрдое тело-жидкость по действующим веществам достигается в течение 5–8 ч. При этом время настаивания устанавливали по количеству экстрактивных веществ. В настоящее время период настаивания устанавливают путём изучения кинетики экстрагирования. Затем извлечение сливают и передают в отстойник, где отстаивают в течение 2–5 сут при температуре не выше 8 °С для удаления механических примесей и балластных веществ. В течение это-

го времени контролируют содержание действующих веществ. Для удаления осадка извлечение фильтруют и передают на фасовку. Для ускорения процесса экстракции настаивание часто сочетают с перемешиванием в экстракторах с мешалкой (рис. 2-5).

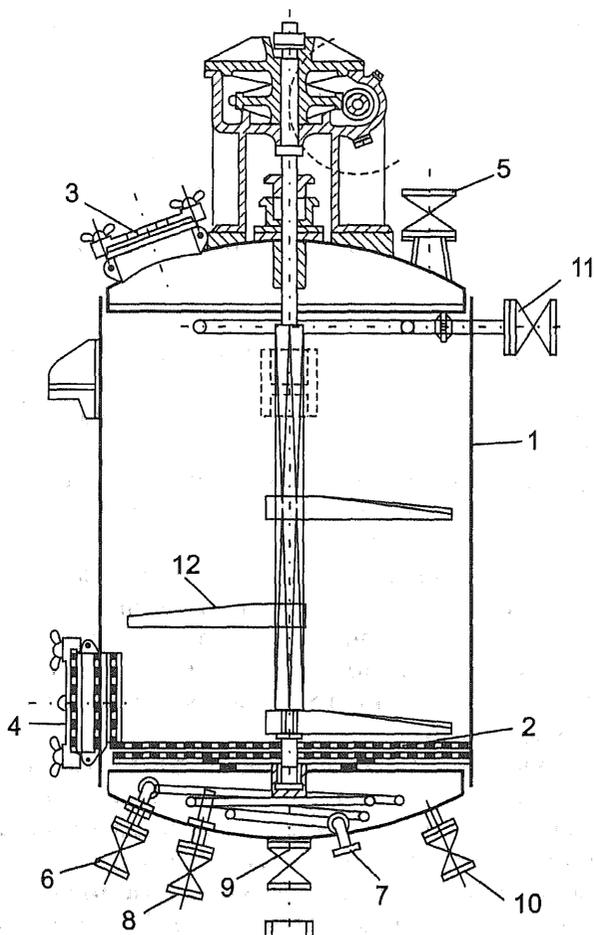


Рис. 2-5. Экстрактор с мешалкой. 1 — корпус; 2 — сетчатое днище; 3 — лок для загрузки сырья; 4 — люк для выгрузки шрота; 5 — труба для отвода паров экстрагента в конденсатор; 6 — труба для подачи пара в змеевик; 7 — труба для отвода конденсата; 8 — труба для подачи «острого» пара; 9 — штуцер; 10 — труба для подачи экстрагента снизу; 11 — труба для подачи экстрагента сверху; 12 — мешалка.

- Аппарат состоит из корпуса (1) с сетчатым днищем (2), на которое укладывают фильтрующий материал. Сырьё загружают, а истощённый материал (шрот) выгружают через соответствующие люки (3 и 4). При необходимости регенерации экстрагента пар подают по трубе 6 в змеевик, а по трубе 7 отводят конденсат (или используют аппараты с рубашками). Пары экстрагента по трубе 5 отводят в конденсатор. «Острый» пар можно подавать по трубе 8. Слив вытяжки осуществляют через штуцер (9). Труба 10 служит для подачи экстрагента снизу, а труба 11 — сверху. Перемешивание осуществляется мешалкой (12). Обычно используют экстракторы из нержавеющей стали и чугуно-эмалированные. При необходимости проведения экстрагирования при нагревании используют экстракторы с рубашками, регенерацию спирта из шрота производят при подаче «глухого» и «острого» паров.

Процесс экстрагирования можно ускорить, например, путём циркуляции извлечения через растительный материал, использованием пульсаций экстрагента, применением вибраторов.

Преимуществами метода настаивания служат доступность и простота экстрагирования. К его недостаткам относят длительность процесса экстрагирования, неполное экстрагирование действующих веществ (процесс протекает до установления динамического равновесия в системе твёрдое тело-жидкость, и действующие вещества остаются в шроте), переход в вытяжку из-за длительности настаивания большого количества балластных веществ. В связи с перечисленными недостатками в промышленности метод настаивания применяют лишь при трудностях использования других методов (например, для экстрагирования лекарственного сырья с большим количеством слизи, порошкообразного).

Ремацерация. Процесс ремацерации (ступенчатого настаивания) часто используют для ускорения процесса экстракции и повышения выхода действующих веществ. Растительный материал заливают не всем объёмом экстрагента, а по частям, последовательно. После первого настаивания извлечение сливают, а растительный материал заливают второй порцией экстрагента и т.д. Возможно использование процесса бисмацерации (ускоренной двойной мацерации) с периодическим перемешиванием (табл. 2-6).

Методы ремацерации позволяют создать в системе растительный материал-экстрагент большую разность концентраций, что ускоряет процесс экстракции. В процессе настаивания растительный материал набухает и поглощает от одной до трёх частей экстрагента, поэтому

Таблица 2-6. Схема проведения процесса бисмацерации (ускоренной двойной мацерации)

Экстракция	Сырьё	Экстрагент	Время
Первая	1 массовая часть	4–7 объёмных частей	6–12 ч (периодически перемешивая)
Вторая	1 массовая часть	3–5 объёмных частей	3–4 ч (периодически перемешивая)

используют избыток экстрагента и рекомендовано использование экстракторов-прессов (при прессовании происходит принудительное удаление извлечения из сырья). При двухступенчатом экстрагировании сырья в экстракторе-прессе можно получить более концентрированное извлечение и обеспечить требуемый выход действующих веществ. Полученные после экстракции извлечения объединяют и отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 2–5 сут. Затем проводят анализ извлечения в соответствии с НД и осуществляют стандартизацию.

Метод перколяции (вытеснения)

Метод перколяции (от лат. *percolare* — обесцвечивать) — основной метод изготовления настоек и экстрактов. Он был предложен в первой половине XIX века.

Экстрагирование методом перколяции отличается от метода мацерации тем, что после непродолжительного настаивания при экстракции создаётся максимальная разность концентраций благодаря постепенному вытеснению извлечения чистым экстрагентом.

• Измельчённый материал тщательно смешивают в отдельном аппарате с небольшим количеством экстрагента таким образом, чтобы он увлажнился, и оставляют для набухания на 2–4 ч. Некоторые виды растительного материала сразу загружают в экстракторы послойным методом (т.е. частями), учитывая степень набухания сырья. На дно перколятора укладывают фильтрующую ткань, далее заливают определённую часть извлекателя, а затем помещают часть сырья. Сырьё слегка утрамбовывают и далее процесс повторяют до полной загрузки перколятора.

— Не следует загружать перколятор сухим материалом, так как при заливке извлекателя в сырьё могут остаться комки и даже целые участки сухого материала из-за образования «воздушных мешков», где не будет происходить процесс экстрагирования,

а следовательно не будет достигнута полнота извлечения действующих веществ.

- Многие растительные порошки при смачивании сильно набухают (в разведённом спирте сильнее, чем в неразведённом) и могут «вылезти» из перколятора или (если крышка прикрыта плотно) спрессоваться и препятствовать прохождению экстрагента.
- Пористость сырья должна находиться в пределах $0,3-0,5 \text{ м}^3/\text{м}^3$. Растительный материал, обладающий небольшой упругостью и склонный к слипанию, необходимо укладывать слоями с ситовыми прокладками, чтобы он не спрессовывался и имел достаточно оmyваемую поверхность сырья.
- После загрузки перколятора с достаточной плотностью поверхность материала покрывают куском полотна и перфорированным металлическим диском-грузом.
- На загруженный материал при открытом спускном кране добавляют экстрагент в таком количестве, чтобы его слой (зеркало) над поверхностью материала составлял 30–40 мм. Вытекающую из крана жидкость вновь заливают в перколятор. Материал с экстрагентом при закрытом спускном кране настаивают 4–6–12 ч (в зависимости от анатомической структуры сырья), затем медленно перколируют со скоростью слива вытяжки от $1/4$ до $1/12$ части используемого объёма перколятора (рабочего объёма) в час, заливая сверху с такой же скоростью чистый экстрагент.
- Процесс перколяции продолжают до достижения необходимой полноты извлечения действующих веществ (обычно при израсходовании в среднем от 8 до 12 частей извлекателя на одну часть растительного материала).
 - При производстве настоек процесс продолжают до получения из одной части растительного материала 5 или 10 (в зависимости от характера действующих веществ) объёмных частей вытяжки.
- Извлекатель, оставшийся в растительном материале, подвергают регенерации.

Перколяторы (экстракторы, диффузоры) представляют собой аппараты цилиндрической или конической формы (3) из лужёной меди, нержавеющей стали, алюминия или других материалов. Отношение высоты к диаметру аппарата обычно составляет 5:1. В нижней части экстрактора имеется спускной кран (5), сверху — крышка (1) со штуцером (2) для ввода экстрагента. Над краном помещают ситовидное

дно (4), застилаемое слоем фильтрующей ткани. Перколяторы часто оснащены паровой рубашкой (7) и барботером (8). Устройство перколятора представлено на рис. 2-6.

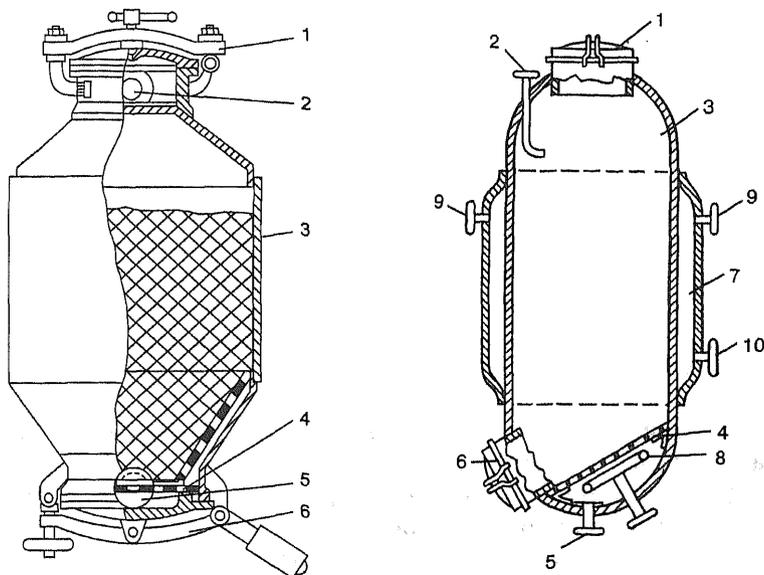


Рис. 2-6. Перколяторы. 1 — крышка; 2 — штуцер; 3 — корпус; 4 — ситовидное дно; 5 — спускной кран; 6 — откидное дно или боковой люк; 7 — паровая рубашка; 8 — барботер; 9 — штуцер ввода пара; 10 — штуцер вывода конденсата.

Конические перколяторы удобнее для загрузки и выгрузки растительного материала, но при большой конусности процесс экстрагирования в них протекает неравномерно. Поэтому чаще используют цилиндрические перколяторы, в которых для выгрузки шрота имеются различные приспособления, в т.ч. боковой люк или откидное дно (6).

Метод противоточной периодической экстракции

Для экстрагирования по этому методу используют батарею перколяторов из 5–12 аппаратов. На производстве чаще используют батарею из 6 цилиндрических экстракторов, так как в них равномернее протекает процесс экстрагирования (рис. 2-7).

Принцип противотока заключается в том, что наиболее истощённый растительный материал экстрагируют чистым экстрагентом, а

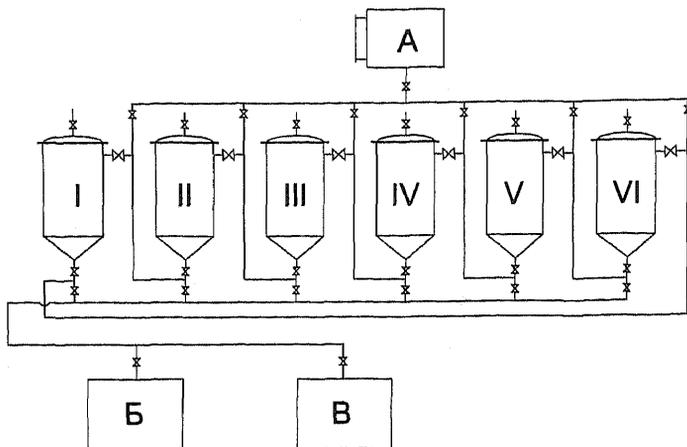


Рис. 2-7. Батарея перколяторов. I–VI — цилиндрические экстракторы; А — бак-мерник; Б и В — сборники.

концентрированная вытяжка сливается из экстрактора с только что загруженным растительным сырьём.

Из экстрактора с только что загруженным растительным сырьём после настаивания осуществляется слив концентрированной вытяжки в соотношении 1:1 или 1:2 (из 1 массовой части сырья получают 1 или 2 объёмные части извлечения).

Работа батареи перколяторов состоит из трёх периодов: пускового (загрузочного), рабочего (основного) и остановочного (когда прекращают производство жидкого экстракта определённого наименования). Первый и третий периоды непродолжительные, а второй может длиться месяцами.

- Пусковой (загрузочный) период. Обычно растительный материал определённой степени измельчённости послойно загружают в один из экстракторов. Одновременно из напорного бака-мерника (А) материал заливают извлекателем, подаваемым снизу, вытесняют воздух при открытой воздушке, воздушку закрывают, смесь настаивают обычно в течение 3–12 ч. Затем загружают растительный материал в следующий перколятор и заливают в него в качестве извлекателя снизу вытяжку из первого экстрактора, а в первый экстрактор в это время поступает чистый извлекатель. Аналогично же загружают следующий экстрактор, в который для смачивания и настаивания подают вытяжку из предыдущего и т.д. Таким образом, извлекатель из бака-мерника (А) протекает последовательно через все экстракторы, по-

степенно насыщаясь экстрагируемыми веществами из-за создаваемой разности концентраций. Из экстрактора (5) он стекает в сборник (Б) максимально концентрированным (сливают его пятикратное количество по отношению к массе сырья в одном экстракторе).

- Рабочий период. После слива вытяжки по отношению ко всему загруженному сырью в соотношении 1:1 ведут загрузку последнего экстрактора, подавая для смачивания вытяжку из предыдущего. Растительный материал в первом перколяторе после многократного прохождения экстрагента истощён, поэтому первый экстрактор отключают, а вытяжку из него сливают в сборник (В) и используют как экстрагент для подачи в следующий экстрактор с истощённым сырьём. После настаивания из последнего перколятора начинают слив вытяжки, а чистый экстрагент подают во второй, затем он последовательно протекает через все перколяторы. Слив из последнего экстрактора осуществляется уже в соотношении 1 объёмная часть из 1 массовой части (т.е. в объёмном отношении сливается столько вытяжки, сколько содержится по массе сырья в одном экстракторе). Экстрактор, в котором находится истощённое сырьё, называют хвостовым, а экстрактор с только что загруженным материалом (из которого сливают концентрированное извлечение в соотношении 1:1) — головным. Таким образом, в процессе работы батареи каждый из её экстракторов попеременно становится то хвостовым, то головным. При этом постоянно соблюдается принцип противотока, т.е. свежий экстрагент поступает в хвостовой экстрактор, а вытяжка сливается из головного, благодаря чему создаётся необходимая разность концентраций в каждом экстракторе, получается концентрированная вытяжка в соотношении 1:1, в которой содержатся вещества в нативном состоянии, не подвергнутые термообработке. Слитую концентрированную вытяжку отстаивают при температуре 8 °С в течение 2–3 сут и фильтруют через ткань. Затем осуществляют стандартизацию вытяжки.
- Остановочный период заключается в сохранении принципа подачи экстрагента без подключения головных экстракторов, т.е. получают менее насыщенное извлечение, которое подвергают или частичному концентрированию, или оставляют полупродуктом.

Преимущества метода противоточной периодической экстракции следующие.

- Получение концентрированной вытяжки в соотношении 1:1 (жидкий экстракт) без выпарки.
- Содержание действующих веществ в экстракте в нативном состоянии.

- Экономия экстрагента, сокращение его расходных норм.
- Большой выход действующих веществ.
- Возможность одновременной регенерации спирта из отработанного сырья, когда один из экстракторов батареи отключён.

Недостатки метода следующие.

- Относительно низкая удельная производительность.
- Трудоёмкость отдельных операций (загрузки и выгрузки сырья), поэтому целесообразна их механизация.

Методы механизации, рекомендуемые для загрузки растительного сырья и выгрузки шрота

Загрузка сырья.

- Если производство работает по совмещённой схеме и имеет небольшую постоянную номенклатуру жидких (или других) экстрактов, для загрузки сырья рекомендовано использование элеваторов и шнеков.
- Если применяют значительные количества сырья (производство имеет массовый или крупносерийный характер), целесообразно использование пневмотранспорта, осуществляемого вакуумным или нагнетательным способом непосредственно из измельчительного отделения. Предпочтительнее вакуумный способ загрузки, особенно если в сырье содержатся ядовитые или сильнодействующие вещества.
- При малотоннажном производстве, сочетающем большую номенклатуру препаратов, применяют контейнерный способ загрузки. Используют контейнеры ёмкостью 50–100 л. Загрузки осуществляют с помощью подвесных подъёмно-транспортных устройств, пневмательферов (тельфер — устройство для подъёма и горизонтального перемещения грузов, представляющее собой таль, прикреплённую к тележке, перемещающейся по однорельсовым путям), позволяющих передавать сырьё из склада или измельчительного отделения в экстракторы (в связи с использованием спирта в качестве экстрагента нельзя применять электрические тельферы).

Выгрузка шрота.

- При малотоннажном производстве шрот можно выгружать через люк или откидное днище экстракторов в тележки-бункеры, передвигающиеся по рельсам под экстракторами. Из них шрот передают в сборный бункер (ёмкостью 500–1000 л, обогреваемый в зимние месяцы), установленный вне здания, из которого его загружают в самосвалы.

- При больших загрузках шрот можно выгружать из экстрактора через боковой люк или откидное днище на ленточный транспортёр и вывозить в бункер.
- В некоторых случаях возможно гидроудаление шрота, который в виде смеси с водой шламовыми насосами передаётся в отстойники.
 - Шрот обычно используют в качестве органического удобрения или (если доказана его питательная ценность) — в качестве корма в животноводческих совхозах. Возможно его применение также в гидролизной промышленности как питательной среды для выращивания дрожжей (смеси моно- и дисахаридов, получаемых после кислотного гидролиза полисахаридов), в медицине в качестве энтеросорбентов (в высушенном и измельчённом виде).

Механизация процессов загрузки измельчённого растительного материала в экстракторы батареи перколяторов и выгрузки из них шрота представлена на рис. 2-8. Измельчённый растительный материал поступает в бункер (1), откуда он поднимается вверх элеватором (2), и шнеком (3) перемещается вдоль батареи. При открытии задвижки (4) сырьё поступает в бункер (5), находящийся над каждым перколятором. Открыв крышку (7), через лоток (6) заполняют экстрактор (8) послойно с подачей экстрагента растительным материалом. После извлечения лекарственных веществ открывают крышку

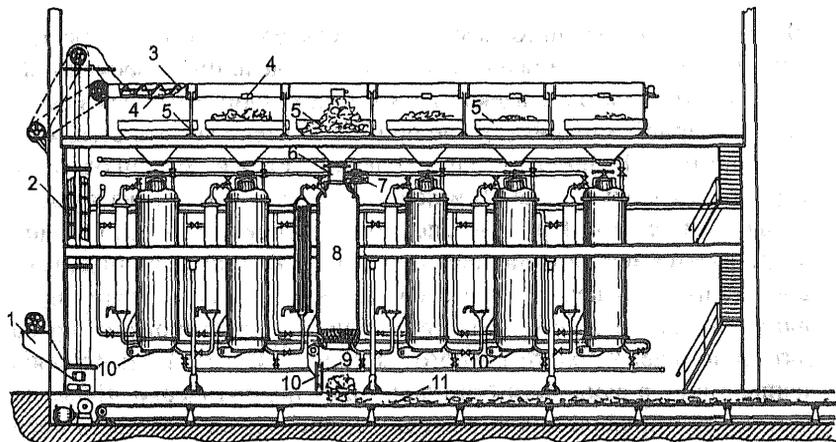


Рис. 2-8. Механизация процессов загрузки измельчённого растительного материала в экстракторы батареи перколяторов и выгрузки из них шрота. 1 и 5 — бункер; 2 — элеватор; 3 — шнек; 4 — задвижка; 6 — лоток; 7 — крышка; 8 — экстрактор; 9 — ложное дно; 10 — откидной люк; 11 — транспортёр.

откидного люка (10) с ложным дном (9), шрот поступает на транспортёр (11), удаляющий отработанное сырьё из цеха.

Циркуляционная экстракция

Этот метод используют при применении легколетучих извлека- телей (этилового эфира, хлороформа, хлористого метилена) с низ- кой температурой кипения и небольшой теплотой парообразования (табл. 2-7).

Таблица 2-7. Температура кипения и теплота парообразования извлека- телей, применяемых при циркуляционной экстракции

Извлекатель	Температура кипения, °С	Теплота парообразования, кДж/кг
Этиловый эфир	34,5	353,3
Хлористый метилен	40,0	314,3
Хлороформ	61,3	247,2

Примечание. Теплота парообразования воды равна 2258 кДж/кг, этило- вого спирта — 906,7 кДж/кг.

Циркуляционную экстракцию осуществляют в установке типа «Сокслет» (рис. 2-9).

- В аппарат (1) послойно загружают растительное сырьё, заливают извлекателем и настаивают в течение определённого времени. За- тем подают избыток извлекателя и вытяжка сливается через сифон (2) в выпарной аппарат (3), где при подаче теплоагента отгоняется растворитель. Вторичный пар конденсируется в змеевиковом или трубчатом холодильнике (4) и поступает в сборник (5), из которого вновь — на сырьё. При постепенном заполнении сырья отгоном, когда высота экстрагента достигает определённой величины, через сифон опять осуществляется слив вытяжки. Таким образом цирку- ляция экстрагента происходит повторно и экстрагирование прово- дят до истощения растительного материала. Извлекатель отгоняют непрерывно, а слив вытяжки происходит периодически. После до- стижения определённого выхода лекарственных веществ пере- крывают вентиль на линии подачи отгона в экстрактор, из вытяжки отгоняют растворитель до получения густого экстракта. Из отрабо- танного сырья осуществляют регенерацию (рекуперацию) ценного извлекателя путём подачи «острого» пара.

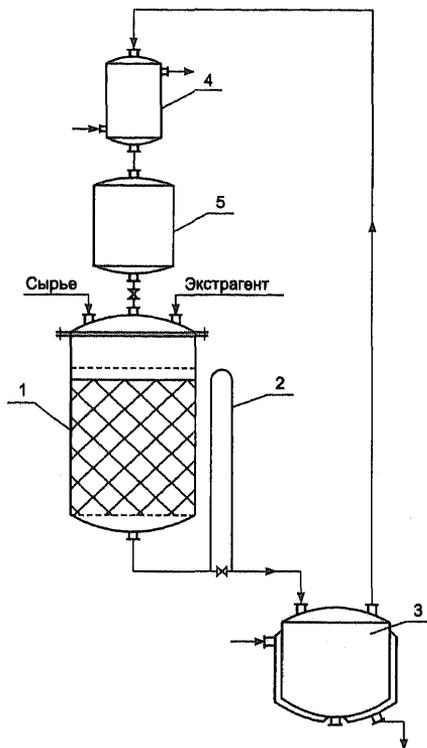


Рис. 2-9. Установка «Сокслет». 1 — аппарат; 2 — сифон; 3 — выпарной аппарат; 4 — холодильник; 5 — сборник.

Метод циркуляционной экстракции имеет следующие преимущества.

- Использование небольшого количества экстрагента.
- Создание высокой разности концентраций на границе раздела фаз (на сырьё каждый раз поступает чистый экстрагент).
- Сокращение общей длительности экстрагирования.
- Достижение высокого выхода действующих веществ.

Недостатки метода — экстрактивные вещества длительно подвергаются термообработке, а на отгонку расходуется большое количество теплоагента. При применении для экстракции растворителей с низкой температурой кипения и небольшой теплотой парообразования получают качественный экстракт при сравнительно небольших затратах теплоагента.

Расчёт рационального количества циклов экстракции

Для расчёта необходимого количества циркуляций приняты следующие обозначения:

- G_3 — общее количество экстрактивных или действующих веществ;
- $G_{31}, G_{32}, \dots, G_{3n}$ — количество действующих или экстрактивных веществ, переходящих в извлечение при первом, 2-м, ... n-м настаиваниях;
- $G_{и1}, G_{и2}, \dots, G_{ин}$ — количество извлекателя, сливаемого при первом, 2-м, ... и n-м сливаниях по массе;
- $V_{и1}, V_{и2}, \dots, V_{ин}$ — количество извлекателя, сливаемого при первом, 2-м, ... и n-м сливаниях по объёму;
- $g_{31}, g_{32}, \dots, g_{3n}$ — количество действующих или экстрактивных веществ, остающееся в сырье при первом, 2-м...и n-м сливах;
- $g_{и1}, g_{и2}, \dots, g_{ин}$ — количество извлекателя, остающееся в сырье после первого, 2-го, ... и n-го сливов по массе;
- $v_{и1}, v_{и2}, \dots, v_{ин}$ — количество извлекателя, остающееся в сырье после первого, 2-го, ... и n-го сливов по объёму.

При длительной циркуляции количество слитой и оставшейся в сырье жидкой фазы обычно одинаковое:

$$G_{и1} = G_{и2} = \dots G_{ин},$$

$$g_{и1} = g_{и2} = \dots g_{ин},$$

$$\frac{G_{и1}}{g_{и1}} = \frac{G_{и2}}{g_{и2}} = \alpha \text{ или}$$

$$\frac{V_{и1}}{v_{и1}} = \frac{V_{и2}}{v_{и2}} = \alpha.$$

Первый вариант расчёта (после наступления динамического равновесия в системе).

- Первое настаивание.

$$\frac{G_3}{G_{и1} + g_{и1}} = \frac{g_{31}}{g_{и1}}, \text{ отсюда}$$

$$g_{31} = \frac{G_3 \cdot g_{и1}}{G_{и1} + g_{и1}} = \frac{G_3}{\frac{G_{и1}}{g_{и1}} + 1} = \frac{G_3}{\alpha + 1}.$$

- Второе настаивание.

$$\frac{G_{g_1}}{G_{u_2} + g_{u_2}} = \frac{g_{g_2}}{g_{u_2}}; \quad g_{g_2} = \frac{G_{g_1}}{\alpha + 1} = \frac{G_g}{(\alpha + 1)^2}.$$

- n-ое настаивание.

$$g_{g_n} = \frac{G_g}{(\alpha + 1)^n}; \quad g_{g_n} = \frac{100}{(\alpha + 1)^n} \cdot \%.$$

С помощью приведённого уравнения можно рассчитать, какое количество экстрактивных веществ останется в сырье после 2-го, 3-го и 4-го сливов, т.е., задаваясь необходимым выходом, рассчитать необходимое количество циркуляций.

Второй вариант расчёта

В системе растительный материал-экстрагент не успевает наступить динамическое равновесие. При этом в растительном материале остаётся несколько большая концентрация экстрагируемых веществ (C_B), чем в вытяжке (C_C). В этом случае коэффициент распределения (K) равен:

$$K = \frac{C_B}{C_C} < 1.$$

Концентрацию в вытяжке и сырье можно рассчитать по формулам:

$$C_B = \frac{G_g - g_{g_1}}{V_{H_1}};$$

$$C_C = \frac{g_{g_1}}{v_{H_1}}.$$

В этом случае коэффициент распределения будет составлять:

$$K = \frac{\frac{G_g - g_{g_1}}{V_{H_1}}}{\frac{g_{g_1}}{v_{H_1}}} = \frac{(G_g - g_{g_1}) \cdot v_{H_1}}{V_{H_1} \cdot g_{g_1}}.$$

Количество экстрактивных веществ, оставшихся в шроте, можно рассчитать по формулам:

$$K \cdot V_{H_1} \cdot g_{g_1} = G_g \cdot v_{H_1} - g_{g_1} \cdot v_{H_1};$$

$$g_{g_1} (KV_{H_1} + v_{H_1}) = G_g v_{H_1}.$$

Количество экстрактивных веществ после n -го слива составит:

$$g_{э_1} = \frac{G_э v_{н_1}}{KV_{н_1} + v_{н_1}} = \frac{G_э}{K \frac{V_{н_1}}{v_{н_1}} + 1} = \frac{G_э}{K\alpha + 1}; \quad g_{э_n} = \frac{G_э}{(K\alpha + 1)^n}.$$

Таким образом, используя вышеприведённые уравнения, можно рассчитать рациональное количество циркуляций экстрагента.

Непрерывные методы экстрагирования

Метод противоточной непрерывной экстракции

Этот метод используют для крупномасштабного и, как правило, массового производства, связанного с переработкой больших объёмов растительного сырья. Целесообразно использовать непрерывно действующие экстракторы со стабильным режимом экстрагирования, когда одновременно с определённой скоростью в экстрактор загружают растительный материал и с противоположной стороны подают экстрагент, сливают вытяжку и выгружают шрот. Противоточный принцип подачи сырья и экстрагента, непрерывное перемещение не только жидкой, но и твёрдой фазы способствуют достижению высокой разности концентраций, конвективной диффузии экстрагируемых веществ в слое экстрагента и созданию большой эффективной поверхности экстракции. Это в значительной мере интенсифицирует процесс экстрагирования.

В общем виде удельная производительность аппарата по экстрагируемому действующему веществу в кг (q) определяется следующей формулой:

$$q = \frac{X_n \cdot \gamma \cdot \eta \cdot \varepsilon}{\tau},$$

где X_n — исходная концентрация вещества в сырье, кг/м³; γ — насыпная масса сырья, кг/м³; η — степень извлечения (выход); τ — время пребывания сырья в аппарате; ε — коэффициент использования объёма аппарата (полезной загрузки аппарата).

Указанное соотношение показывает, что удельная производительность экстракторов зависит от параметров, характеризующих свойства сырья (X_n , γ), совершенства процесса экстрагирования (τ , η) и конструктивных особенностей аппарата (ε).

- Подобное деление показателей несколько условно, так как не учитывает их взаимного влияния, однако в какой-то степени позволяет дать сравнительную характеристику установок.

• Воздействие на первую группу показателей весьма ограничено, так как растительное сырьё характеризуется относительно низким содержанием действующих веществ (как правило, не выше 1–2%) и низкой насыпной массой (обычно 200–300 кг/м³). Увеличение насыпной массы сырья за счёт его измельчения иногда нецелесообразно из-за нежелательного интенсивного перехода в извлечение балластных веществ и ухудшения гидродинамического режима процесса экстрагирования. Поэтому увеличение производительности экстракторов возможно лишь в направлении увеличения степени извлечения действующих веществ (η), сокращения времени пребывания сырья в аппарате (τ) и выбора его рациональной конструкции (ϵ). В связи с тем, что извлечение в дальнейшем подвергают выпарке или сушке, весьма целесообразно получение концентрированной вытяжки.

Предложено много конструкций аппаратов непрерывного действия, в основном для экстракции сахара из сахарной свёклы и масел из различных видов семян. Лишь немногие из них нашли применение в химико-фармацевтической промышленности. Такое положение объясняют большим разнообразием растительного сырья, его неоднородностью, различной набухаемостью.

Экстракторы, используемые для растительного сырья, подразделяют на два класса: аппараты погружного типа и аппараты многократного орошения.

Аппараты погружного типа

Характерная особенность аппаратов погружного типа — перемещение сырья в объёме растворителя. По расположению экстракционной камеры эти аппараты подразделяют на вертикальные и горизонтальные. Вертикальные экстракторы имеют более высокий коэффициент заполнения (ϵ), чем горизонтальные, однако горизонтальные удобнее в эксплуатации. Конструкции экстракторов в основном различаются транспортирующими средствами, в качестве которых обычно используют шнеки или перфорированные диски, закреплённые на бесконечной цепи.

• Среди вертикальных аппаратов наиболее известен шнековый экстрактор Гильдербрандта [например, работающий на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе и имеющий длину 20 м с диаметром колонны 1 м, производительность 400 кг/ч (по маковому селу) и выход морфина 76%]. Он состоит из двух вертикальных и одной

соединительной горизонтальной колонн, внутри которых расположены перфорированные шнеки. Скорость вращения шнеков каждой из колонн различается и увеличивается по ходу твёрдой фазы в отношениях 1:2:3 (для предотвращения образования уплотнений материала в корпусе экстрактора). Схематически конструкция экстрактора приведена на рис. 2-10.

— Каждая колонна представляет собой стальной цилиндр. Загрузочная и экстракционная колонны имеют паровые рубашки. Внутри каждой колонны расположены шнековые валы с перфорированным перьями (витками) с диаметром отверстий, равным 5 мм. Для предотвращения проворачивания материала шнеками по длине колонны приварены 6 прямоугольных планок. Загрузочная колонна в верхней части имеет фильтр для выходящего извлечения.

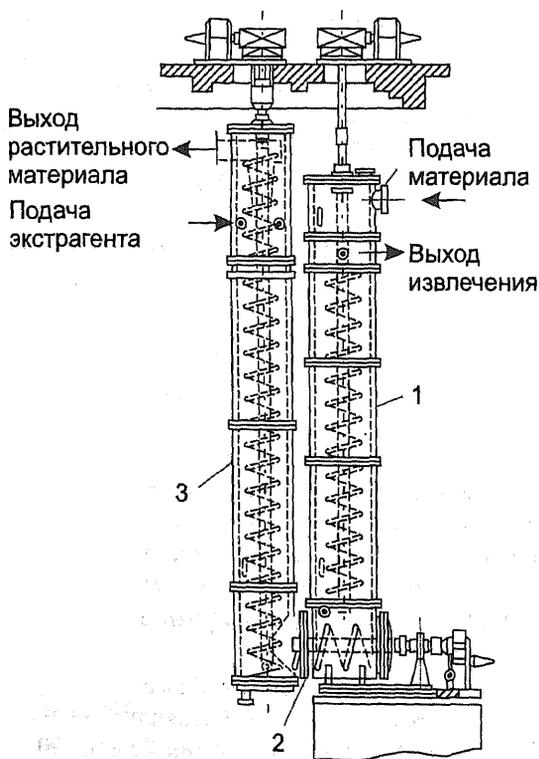


Рис. 2-10. Устройство экстрактора шнекового. 1 — загрузочная колонна; 2 — горизонтальная колонна; 3 — экстракционная колонна.

В верхней части экстракционной колонны установлен двухлопастной сбрасыватель шрота, вращающийся в направлении, обратном направлению шнека, и в 3 раза быстрее. Удаление материала из колонны проводят через специальный хобот. Растворитель подают через сопло (трубку с диаметром 3 мм, расположенную в верхней части экстракционной колонны, но ниже сбрасывателя шрота). Экстрагент в аппарате движется противотоком за счёт напора и различных уровней расположения входного и выходного штуцеров. Шнеки могут вращаться с различной скоростью, что изменяет время прохождения шрота через аппарат от 30 до 60 мин.

- Производительность работы шнековых экстракторов рассчитывают по формуле:

$$G = \varepsilon \frac{\pi D^2}{4} \cdot S \cdot n \cdot 60 \cdot \gamma,$$

где ε — коэффициент заполнения экстрактора (в вертикальных экстракторах равен 0,6–0,7, редко 0,9, в горизонтальных — 0,4–0,6); D — внутренний диаметр шнека, м; S — шаг витка шнека, м; $S = 2D \cdot \operatorname{tg} \alpha$ (α приблизительно равен 15–20°); n — число оборотов шнека, мин; γ — насыпная масса экстрагируемого материала, т/м³ (для лёгких, пылящих и пушистых материалов с малой насыпной массой составляет 0,2–0,3, для тяжёлых материалов с большой насыпной массой — 0,5).

- Для экстрагирования сырья органическими растворителями используют дисковый экстрактор (например, для извлечения основания алкалоидов толуолом из барвинка на заводе Гедеон Рихтер, Венгрия). В нём осуществляются транспортировка измельчённого сырья, предварительно увлажнённого растворителем, подача твёрдого сырья и растворителя, экстракция, отжим шрота и регенерация растворителя. Высота экстрактора 12 м, производительность 100 кг/ч. Схематически экстрактор представлен на рис. 2-11.

- Дисковый экстрактор состоит из двух труб (1), расположенных под углом 30° и соединённых камерой с вращающимся устройством (2). В трубах аппарата движется трос с посаженными на нём перфорированными дисками (3). Экстрактор заполняется экстрагентом через патрубков (4). Из бункера (5) на диски равномерно подается сырьё. Скорость движения троса такова, что за один его оборот в аппарате достигается максимальное истощение сырья. Вытяжка вытекает из патрубка (6), а шрот смывается с дисков при

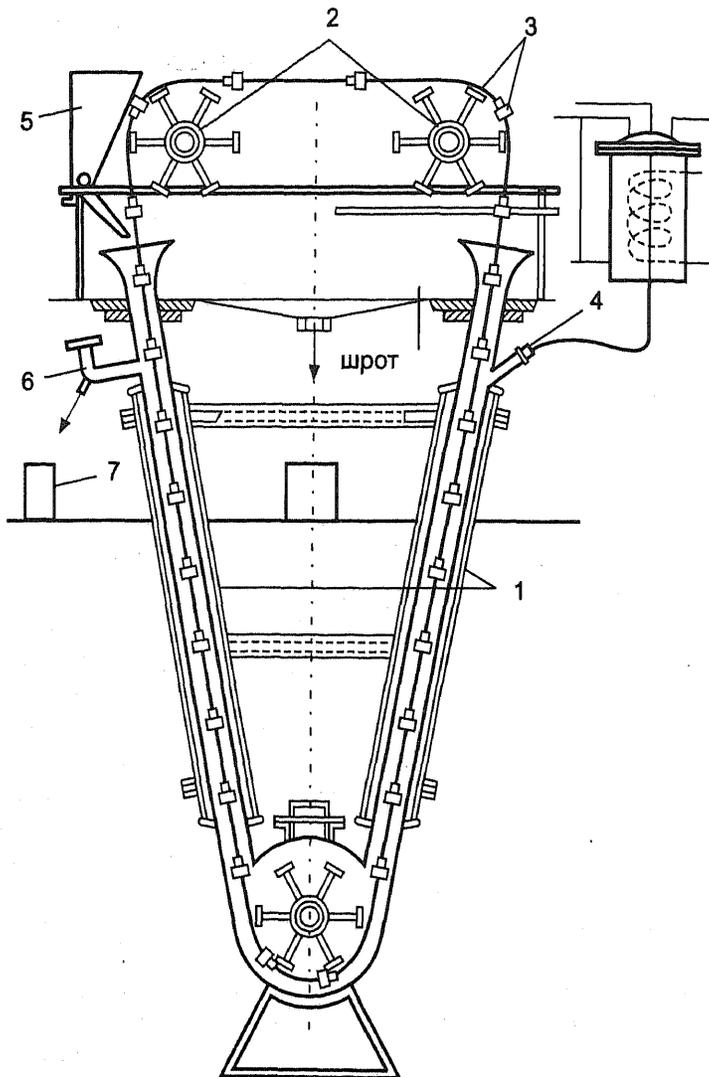


Рис. 2-11. Устройство экстрактора дискового. 1 — трубы; 2 — вращающиеся звёздочки; 3 — трос с перфорированными дисками; 4 — патрубок для ввода экстрагента; 5 — бункер; 6 — патрубок для вывода готового продукта; 7 — сборник.

выходе из трубы в камере верхней части аппарата и собирается в сборник для отработанного сырья.

• Отделом научно-исследовательских работ СПХФА предложена горизонтальная модель непрерывно действующего пружинно-лопастного экстрактора специально для галеновой промышленности, прошедшая испытания в лабораторных и полужаводских условиях. Схематично конструкция экстрактора представлена на рис. 2-12.

– Экстрактор состоит из корпуса (1), разделённого на 15 секций (2). В каждой секции имеется вал на двух подшипниках. На нём жёстко укреплен барабан (3), на котором закреплены два ряда дугообразных пружинных лопастей (4). Валы приводятся в движение электромотором через редуктор и ряд шестерён. Под дном экстрактора находится камера (5) с электронагревателем. В переднюю часть аппарата помещена камера (6) для сбора и вывода извлечения. В передней верхней части экстрактора находится бункер (7), обеспечивающий поступление в экстрактор предварительно измельчённого растительного сырья через дозатор (8). В задней части экстрактора расположена транспортёрная лента (9), выгружающая из экстрактора истощённое сырьё, которое сбрасывается по лотку (10). Свежий извлекатель поступает в экстрактор через сопло (11).

– Экстрактор работает по принципу противотока. Измельчённый растительный материал подают в бункер (7), из которого при помощи дозатора он поступает в первую секцию экстрактора, где находится в той или иной мере насыщенный действующими веществами извлекатель. Здесь растительное сырьё с помощью лопастей погружается в жидкость. Эта масса при помощи тех же лопастей прижимается к стенке секции, где происходит отделение лишней жидкости. При выходе лопастей из секции пружины

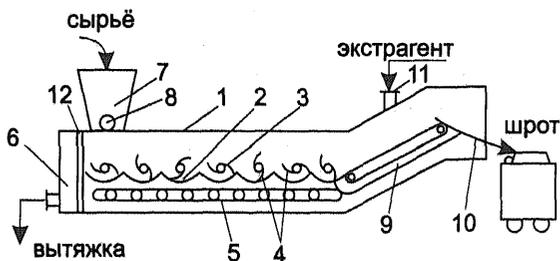


Рис. 2-12. Устройство экстрактора пружинно-лопастного. 1 — корпус; 2 — секции; 3 — барабан; 4 — пружинные лопасти; 5 — камера для обогрева; 6 — камера для сбора извлечения; 7 — бункер для ввода сырья; 8 — дозатор; 9 — транспортёр; 10 — лоток; 11 — сопло подачи извлекателя, 12 — фильтр.

выпрямляются и перебрасывают намокшее сырьё в другую секцию и т.д. Извлекатель из сопла (11) мелкими струйками или каплями обмывает истощённый материал, удаляемый при помощи транспортёра из камеры экстрактора. Этот извлекатель с транспортёра поступает в 15-ю секцию, а затем после экстрагирования растительного материала в 14-ю, потом в 13-ю, 12-ю секции и т.д., т.е. течёт навстречу движению растительного материала (экстрактор установлен под углом $4-6^\circ$ к горизонту). Экстрактор закрыт герметично, что даёт возможность применять для экстрагирования сырья спирто-водные смеси.

— Экстрагирование на этом экстракторе можно производить любыми извлекателями в широком диапазоне температур. В зависимости от физико-химических свойств сырья экстрагирование протекает за 75–120 мин.

Основные преимущества аппаратов погружного типа — высокий коэффициент использования объёма аппарата (до 0,9), достижение хорошего контакта между фазами, а также возможность интенсифицировать процесс путём установки вибраторов, пульсаторов и т.д.

Приведённые выше аппараты имеют следующие недостатки.

- Значительное продольное перемешивание вытяжки, что существенно снижает движущую силу процесса (разность концентраций). Для компенсации потерь, связанных с продольным смещением, аппараты погружного типа должны работать с повышенным соотношением экстрагент-сырьё, т.е. на них целесообразно получать не концентрированные, а разбавленные вытяжки.
- Непрерывное перемешивание сырья приводит к его измельчению, а следовательно — к загрязнению получаемых вытяжек мелкими частицами, что требует дополнительной их очистки.
- Аппараты этого типа устойчиво работают на стандартном сырье. Небольшие отклонения во фракционном составе сырья могут вызвать образование уплотнений и нарушение противотока, так как слой сырья в аппарате имеет большое гидравлическое сопротивление.

Область применения экстракторов погружного типа — экстракция относительно крупного растительного сырья с небольшим количеством мелких фракций для получения извлечения в соотношении 1:5–1:10, что используется в крупнотоннажном массовом производстве.

Экстракторы многократного орошения

Работа аппаратов этого типа основана на непрерывном орошениидвигающегося сырья циркулирующей вытяжкой, концентрация которой возрастает за счёт противоточной организации процесса.

Принцип работы [на примере карусельного экстрактора английской фирмы *Rose Downs* (рис. 2-13).]

- Карусельный экстрактор состоит из цилиндрических корпуса (1) и ротора (2), медленно вращающегося вокруг вертикальной оси и разделённого вертикальными перегородками на камеры (3). Под ротором расположен цилиндрический сборник (4) для стекающего из ротора извлечения, также разделённый на секции вертикальными перегородками. Каждая секция снабжена циркуляционной системой (5) (насос, оросители) для подачи извлечения из сборника в

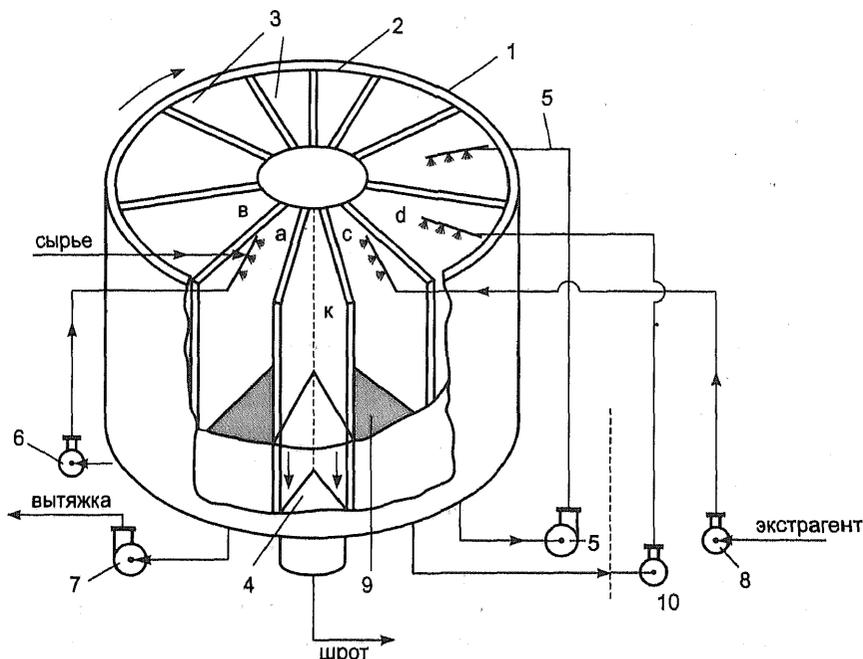


Рис. 2-13. Устройство карусельного экстрактора. 1 — корпус; 2 — ротор; 3 — камеры; 4 — сборник; 5 — циркуляционная система; 6 — насос для подачи извлечения; 7 — насос для слива концентрированного извлечения; 8 — насос для подачи чистого экстрагента; 9 — ситчатое дно; 10 — насос для подачи вытяжки; а, б, в, г, д, к — секции экстрактора.

секцию, расположенную над ним. Экстрагент, перемещая из секции в секцию, насыщают экстрагируемыми веществами и в виде концентрированного извлечения сливают в сборник. В секцию «а» загружают растительный материал и сюда же насосом (6) подают извлечения из секции «b», а далее концентрированное извлечение насосом (7) сливают в сборник. Чистый экстрагент насосом (8) подают на истощённое сырьё в секцию «с», он проходит через слой растительного материала, извлечение фильтруют через ситчатое дно (9) подвижного барабана и собирают в нижнюю секцию неподвижного барабана. Благодаря создаваемой разности концентраций из истощённого сырья извлекают остатки лекарственных веществ. Вытяжку из секции «с» насосом (10) передают на менее истощённое сырьё в секцию «d». Благодаря создаваемой разности концентраций в неё переходит дополнительное количество лекарственных веществ. Указанным образом процесс протекает в каждой секции (количество секций 12–16). В секции «к» дно откидывают в подвижном и неподвижном барабанах и шрот выводят из экстрактора. Из секции «а» получают концентрированную вытяжку в соотношении 1:1, т.е. можно получить жидкий экстракт. Время экстракции 3–4 ч (время одного оборота), выход приблизительно 95–97%.

- Серийно выпускают большой ассортимент подобных экстракторов с диаметром ротора 3,5–11 м. Особый интерес представляют экстракторы с двумя и более ярусами, в которых сырьё перегружается с яруса на ярус, перемешиваясь и обновляя поверхность фазового контакта. Это имеет большое значение, так как в неподвижном слое сырьё может слёживаться, в результате резко сокращается эффективная межфазовая поверхность и снижается эффективность экстрагирования.
- Предложен ещё ряд конструкций экстракторов с многократным орошением сырья. Из них нашли применение для экстракции растительного сырья и представляют интерес горизонтальные ленточные экстракторы типа де-Смета и Лурги. В них также предусмотрено орошение неподвижно расположенного слоя на медленно движущейся ленте транспортёра или в ковше транспортёра по принципу противотока с целью получения концентрированного извлечения. В этих аппаратах также предусмотрено циркулирование жидкой фазы с помощью насосов из секционированных по жидкой фазе сборников. Среди аппаратов этого типа наибольший интерес представляют карусельные экстракторы благодаря более удачной компоновке.

Основные преимущества аппаратов многократного орошения следующие.

- Чёткое секционирование аппаратов по жидким фазам и в ряде случаев по твёрдым фазам, что позволяет создавать максимальную разность концентраций и получать концентрированное извлечение.
- В результате многократной фильтрации вытяжки через слой сырья получают экстракты высокой степени чистоты, поэтому отсутствует необходимость в трудоёмкой стадии последующей их очистки.
- Возможность организовать процесс по совмещённой схеме, т.е. использовать их в цехах с большой номенклатурой фитопрепаратов.
- Надёжность аппаратов в эксплуатации, а также их герметичность (можно использовать органические экстрагенты).

Основные недостатки аппаратов многократного орошения следующие.

- Относительно низкий (0,5–0,6) коэффициент использования объёма аппаратов (ϵ).
- Возможность слеживания частиц тканей и уменьшение эффективной поверхности экстракции из-за неподвижности слоя растительного сырья.
- Наличие большого количества насосов для циркуляции жидкой фазы, что сопровождается увеличением расхода электроэнергии и предъявляет повышенные требования к культуре обслуживания этих аппаратов.

Принцип работы четырёхкорпусной установки противоточного экстрактора карусельного типа (рис. 2-14), работающей при переменном давлении, предложенной НПО «Прогресс» (Россия). (Экстракторы такого типа можно использовать по совмещённой схеме на предприятиях с большой номенклатурой фитопрепаратов.)

- Работа установки основана на периодическом воздействии переменного давления на растительное сырьё. При вакуумировании экстракционной камеры (1) происходит вскипание подаваемого снизу из сборника (2) нагретого растворителя при температуре, соответствующей точке кипения растворителя при заданном значении вакуума. Повышение давления приводит к мгновенному прекращению кипения и вытеснению растворителя из нижней части экстракционной камеры, при этом, благодаря давлению сжатого воздуха или инертного газа, слой материала частично отпрессовывается. Значение вакуума создают в пределах 300–400 мм рт.ст., давление 1–2 атм.

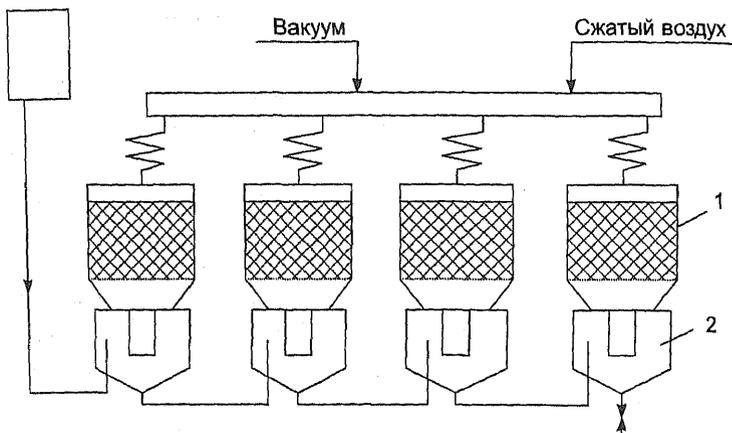


Рис. 2-14. Устройство четырёхкорпусной установки противоточного экстрактора карусельного типа. 1 — экстракционная камера; 2 — сборник.

- Преимущества представленной установки следующие.
 - Ускорение извлечения БАВ из растительного сырья вследствие быстрого проникновения экстрагента внутрь клеток благодаря отсасыванию воздуха за счёт вакуума.
 - Закипание экстрагента, способствующее перемешиванию и созданию максимальной разности концентраций и эффективной поверхности контакта фаз вследствие псевдооживления и уменьшения толщины ламинарного подслоя в связи с турбулизацией процесса.

Интенсивные методы экстракции

С целью ускорения установления динамического равновесия по экстрагируемому БАВ в системе твёрдое-жидкость предложены различные методы интенсификации процесса массообмена.

Импульсная обработка сырья

В основе новейших методов, интенсифицирующих массообмен в системе твёрдое-жидкость, лежит передача системе вибраций, пульсаций или колебаний различных амплитуд, частот и интенсивностей. К распространённым импульсным методам обработки материалов относят механические, гидравлические, электроимпульсные и магнитоимпульсные методы.

Экстракция с использованием низкочастотных колебаний

При механическом способе наложения на среду колебательных силовых полей ускорение диффузионного механизма массопереноса оптимально в области достаточно низких частот колебаний (3–50 Гц) при малых размерах частиц.

Внешнедиффузионные массообменные процессы ускоряются вследствие увеличения скорости обтекания потоком жидкости инерционно спокойной частицы, образования знакопеременного давления, кавитации, усиления капиллярного эффекта и интенсификации внутридиффузионных процессов в тканях растений.

Воздействие низкочастотных колебаний можно отнести к пульсационным способам растворения вещества, совмещённым с естественной конвекцией, прямым обтеканием, гравитационным или инерционным способом.

Вихревая экстракция

Метод основан на интенсивном перемешивании (со скоростью 4000–15 000 об/мин), сопровождающемся измельчением сырья с помощью быстроходных пропеллерных мешалок, снабжённых острыми лопастями. Размол сырья в среде экстрагента резко увеличивает поверхность контакта фаз вследствие уменьшения размера частиц, увеличения разности концентраций при возникновении конвекции внутри и снаружи частиц, турбулизации потоков и пульсации жидкости. В результате значительно ускоряется процесс экстрагирования основных действующих веществ и сокращается до 5–15 мин время установления динамического равновесия (экстрагирование корней горечавки, аира болотного, листьев красавки, коры хинного дерева).

Недостатки метода — повышение температуры при работе мешалок (возможны изменение свойств действующих веществ и улетучивание экстрагента), а также интенсивное измельчение сырья (может затруднить очистку вытяжки от взвеси).

Виброэкстракция

Интенсификация массообменных процессов с помощью пульсации жидкости во взвешенном слое сырья впервые в нашей стране была применена Л.С. Казарновским и С.М. Каганом (1961), предложившими использовать с этой целью вибратор. Переменное магнитное поле, созданное электромагнитами, вызывает вибрацию якоря, усиливающуюся пружинными амортизаторами. Колебания якоря пе-

редаются вибрационной головке, конструктивно выполненной в виде тарелок, посаженных на шток, свободно перемещающихся вверх и вниз в слое сырья.

Экстрагирование с использованием роторно-пульсационных аппаратов

Роторно-пульсационные аппараты сочетают принципы работы коллоидных мельниц, дисмембраторов, сирен, насосов и смесителей. Они отличаются простотой конструкции и небольшими размерами. В этих аппаратах имеются два коаксиально расположенных ротора цилиндра с прорезями (отверстиями). При быстром вращении одного из цилиндров возникают сложные гидродинамические условия (пульсация скоростей потока, турбулизация жидкости, особенно сильная в пристеночных областях аппарата, разнонаправленные поля скоростей, кавитационные процессы).

Для получения концентрированных вытяжек используют схему, когда линия всасывания роторно-пульсационных аппаратов соединена с нижней частью экстрактора, а линия нагнетания — с верхней. Питатель для транспорта твёрдого материала соединён трубопроводом с линией всасывания.

Недостатки метода — разогрев контура, возможное улетучивание экстрагента, интенсивное измельчение сырья и образование мутных вытяжек.

Метод ультразвуковой экстракции

Ускорение процесса экстракции под влиянием ультразвука (с частотой колебаний выше 20 000 Гц) связано со следующими факторами:

- расширением границ поверхности фаз за счёт дисперсии частиц растительного материала;
- частичным разрушением клеток растительного материала;
- созданием максимальной разности концентраций вследствие интенсивного перемешивания и как следствие — конвективной диффузии;
- тепловым эффектом.

При воздействии ультразвука в экстрагируемой массе возникают явления кавитации, т.е. образование в среде пустот (разрывов). В толще жидкости образуется ряд мелких полостей — кавитационных пузырьков, заполненных мельчайшими капельками жидкости. В следующий полупериод (в момент сжатия) полости быстро захлопываются, про-

исходит концентрация кинетической энергии сталкивающихся масс жидкости в очень небольшом объёме, вследствие чего давление в нём может достигать сотен и тысяч атмосфер. Это приводит к механическому разрушению твёрдых тел, находящихся вблизи места захлопывания, и интенсивному перемешиванию. Однако возможно и разрушение структуры химических веществ, что необходимо учитывать при выборе режима воздействия ультразвука.

Воздействие высокочастотного электромагнитного поля

В промышленных условиях сырьё и экстрагент, находящиеся в экстракторе, подвергают высокочастотной (1,5–20 МГц) или сверхвысокочастотной обработке, т.е. воздействию электромагнитного поля. В поле высоких частот электромагнитных волн при диэлектрическом нагреве увеличивается десорбция веществ, происходит снижение степени гидратации (сольватации) молекул экстрагируемых веществ, быстрее протекает коагуляция белковых соединений. При уменьшении размеров сольватированных молекул увеличивается коэффициент их свободной диффузии, вещества быстрее проходят через поры клеточных оболочек, т.е. возрастает массоперенос веществ в системе клетка-экстрагент.

Электроимпульсное и магнитоимпульсное воздействие

При электроимпульсном способе интенсификации процесса экстрагирования колебательного движения экстрагента достигают при высоковольтном разряде, образующемся в результате аккумуляции электрической энергии, а затем её выделения в короткие промежутки времени.

Электрические разряды создают условия для очень быстрого течения внутриклеточной диффузии. При этом молекулярный перенос вещества заменяется на конвективный, происходит частичное разрушение клеточных оболочек.

Находят применение также магнитоимпульсные аппараты, в которых с частотой изменения магнитного поля колеблется электропроводная мембрана, передающая импульсное движение среде. Достоинства этого метода экстрагирования — возможность ведения процесса при небольшом соотношении сырьё-экстрагент (1:4), отсутствие движущих металлических частей, уменьшение до 10 раз микробной обсеменённости обрабатываемого сырья и сокращение в 1,5–2 раза энергозатрат.

3.1. Оптимизация методом крутого восхождения (Бокса—Уилсона)

В связи с тем что на процесс экстрагирования оказывают влияние много факторов, начальный поиск оптимальных условий для экстракции определённого вида сырья осуществляют, как правило, в лабораторных условиях с использованием небольших количеств сырья и моделей экстракторов (т.е. методов экстракции), и лишь затем приступают к воссозданию установленного режима в производственных масштабах.

Моделирование — процесс исследования объектов познания на моделях. Для изучения процесса экстракции используют физическое моделирование, т.е. замену изучения некоторого объекта или явления экспериментальным исследованием его модели с той же физической природой. При этом для поиска оптимальных условий для повышения эффективности экспериментальных исследований используют методы математического планирования экспериментов, позволяющих сократить долю экспериментальных затрат в 2–10 раз за счёт оптимальной организации исследования, минимизации количества опытов и увеличения доли аналитической работы с применением вычислительных устройств. Математическое планирование эксперимента позволяет варьировать одновременно несколько факторов и получать количественные оценки основных эффектов взаимодействия. Метод планирования эксперимента выбирают в зависимости от задач и объекта исследования. Одним из распространённых методов служит метод планирования экспериментального эксперимента, в частности метод Бокса—Уилсона (метод крутого восхождения). Преимущества

его математической модели — возможность получения информации о степени влияния факторов, количественного определения значений функции отклика при заданном режиме ведения процесса и достижения оптимальных результатов. Сам метод крутого восхождения является оптимальным в смысле минимизации затрат времени и числа опытов для достижения поставленной цели.

Теории математического планирования эксперимента

Научный эксперимент — способ изучения закономерностей и явлений объективного мира, позволяющий познать суть явлений различного типа, определить закономерности их течения во времени, а также изучить качественные и количественные показатели отдельных объектов.

Научный эксперимент сам является объектом изучения, что стало возможным с развитием кибернетики — науки об общих закономерностях разнородных систем. Несмотря на разнообразие научных экспериментов в разных областях науки, создана общая теория эксперимента и формализованы его планирование и обработка.

Впервые идеи планирования были изложены известным английским физиком Р. Фишером. Первые опыты в этом направлении были проведены в 30-е годы, более подробное описание принципов планирования эксперимента относится к 60-м годам и связано с именем крупного советского учёного В.В. Налимова.

Методы математического планирования широко применяют в химии и технологии, особенно при оптимизации химико-технологических процессов. На первом этапе формулируют цель исследования, выбирают параметры оптимизации и факторы, определяющие процесс. Большое значение имеет воспроизводимость эксперимента. Эксперимент называют воспроизводимым, если при фиксированных условиях опыта в разное время получают результат в пределах заданной и относительно небольшой ошибки (до 5%).

Параметрами оптимизации («у») могут служить, например выход процесса, реакции, производительность установки. Факторы, определяющие процесс («х»), могут быть количественными (например, температура, концентрация, время) и качественными (например, природа вещества, различная аппаратура). Описание связи между параметром оптимизации и факторами (математическое моделирование) проводят для выяснения оптимальных условий, применяя в частности ортогональный вид планирования.

Ортогональные факторные планы

Ортогональные факторные планы основаны на том, что при получении информации о роли фактора в варьировании изучаемой величины «у» необходимо поставить эксперимент, в котором каждый из факторов варьирует минимум на двух уровнях (т.е. принимает не менее двух значений). Выбор верхнего и нижнего значений (уровней) для каждого фактора осуществляют, исходя из технологических соображений.

- Например, если «у» зависит от двух факторов x_1 и x_2 , для составления факторного плана эксперимента каждый из них берут при двух значениях: $x_1 = a_1 \pm c_1$, $x_2 = a_2 \pm c_2$. Тогда для постановки опытов можно получить не более четырёх сочетаний этих значений (табл. 3-1).

Таблица 3-1. Факторный план эксперимента при факторах x_1 и x_2 в двух значениях

Опыты	Возможные сочетания значений факторов	
Первый	$x_1 = a_1 - c_1$	$x_2 = a_2 - c_2$
Второй	$x_1 = a_1 - c_1$	$x_2 = a_2 + c_2$
Третий	$x_1 = a_1 + c_1$	$x_2 = a_2 - c_2$
Четвёртый	$x_1 = a_1 + c_1$	$x_2 = a_2 + c_2$

– Эти четыре комбинации значений факторов образуют факторный план типа 2^2 для двух независимых факторов. Значения $x_1 = a_1 - c_1$ и $x_2 = a_2 - c_2$ — нижние уровни факторов x_1 и x_2 , а $x_1 = a_1 + c_1$ и $x_2 = a_2 + c_2$ — верхние уровни этих факторов. Средние арифметические нижнего и верхнего уровней — a_1 и a_2 — основные уровни, а c_1 и c_2 — интервалы варьирования.

- Для составления факторного плана типа 2^k (где k — количество независимых факторов) необходимо выбрать основные уровни факторов и интервалы их варьирования (c), затем найти нижние и верхние уровни, с помощью которых составить план эксперимента, комбинируя уровни факторов всевозможными способами. Обычно факторные планы типа 2^k записывают не в натуральных значениях уровней факторов, а в кодовых, обозначая верхний уровень — $+1$, а нижний — -1 (или просто «+» и «-» соответственно).

– Кодовое значение x_i и натуральное значение фактора \tilde{x}_i связаны соотношением:

$$\tilde{x}_i = a_i + c_i x_i.$$

- Составленные по такому принципу планы обладают свойствами ортогональности, т.е. при двух факторах опыты планируются в вершинах прямоугольника, трёх факторах — в вершинах прямоугольного параллелепипеда (например, куба), четырёх и более факторах — в вершинах многомерного прямоугольного параллелепипеда (гиперкуба).

— В аналитической форме ортогональность факторных планов типа 2^k выражается в том, что сумма парных произведений соответствующих значений двух каких-либо факторов (в кодовых обозначениях) равна нулю:

$$x_{i1}x_{j1} + x_{i2}x_{j2} + \dots + x_{in}x_{jn} = 0, (i \neq j),$$

где x_{in} — кодовое значение фактора x_i ; x_{jn} — кодовое значение фактора x_j .

- План типа 2^k позволяет получить зависимость, связывающую параметр оптимизации и факторы. Эту зависимость в статистической терминологии называют уравнением регрессии:

$$y = B_0 + \sum B_i x_i + \sum B_{ij} x_i x_j + \sum B_{ii} x_i^2 + \dots, \text{ где}$$

B_i — коэффициенты уравнения регрессии.

— Абсолютная величина B_i свидетельствует о силе влияния данного фактора (i) на параметр оптимизации. Знак «+» перед коэффициентом означает, что при увеличении i -го фактора растёт и «у»; а знак «-» свидетельствует об обратном. Коэффициенты B рассчитывают по следующей формуле

$$B_i = \frac{\sum y_j x_j}{N}, \text{ где}$$

N — количество опытов в эксперименте (равно 2);

y_j — Y_j — экспериментальное значение параметра оптимизации и j -ом по счёту опыте;

x_j — значение соответствующего фактора в кодовом обозначении.

- Недостаток ортогональных планов — с ростом числа факторов (k) количество нужных опытов ($N=2^k$) очень быстро растёт. Поэтому целесообразны дробные реплики (например, полуреплики и т.д., т.е. реплики типа 2^{k-p}). Например, для $k=5$ полный факторный план типа 2^5 содержит 32 опыта, полуреплика — 16, четверть-реплика — 8 и т.д. Дробная реплика представляет собой часть полного факторного плана, также обладающую свойством ортогональности.

- Чтобы составить полуреплику для плана 2^4 (т.е. плана 2^{4-1}) нужно представить $x_4 = x_1 \cdot x_2$ в кодовых обозначениях (табл. 3-2).

Таблица 3-2. Матрица планирования эксперимента с использованием полуреплики

№ опыта	x_1	x_2	x_3	$x_4 = x_1 \cdot x_2$
1	–	–	–	+
2	–	–	+	+
3	–	+	–	–
4	+	–	–	–
5	–	+	+	–
6	+	–	+	–
7	+	+	–	+
8	+	+	+	+

- Чтобы составить четверть-реплику для плана 2^5 (т.е. плана типа 2^{5-2}), нужно представить $x_4 = x_1 \cdot x_2$, а $x_5 = x_1 \cdot x_2 \cdot x_3$ и т.д.
- Дробные реплики позволяют существенно сократить необходимое количество опытов при поиске оптимальных условий. Найдя v_i , составляют уравнение регрессии, которое подвергают статистическому анализу на статистическую значимость коэффициентов регрессии и адекватность уравнения реальному процессу (обычно опыты по матрице выполняют в двукратной повторности). Если при оценке адекватности получают отрицательный результат, вводят в уравнение дополнительные коэффициенты, отражающие эффекты взаимодействия (v_{12} , v_{23} , v_{31} , и т.д.), и вновь оценивают адекватность полученного уравнения.
- Затем приступают к крутому восхождению для установления оптимальных условий. Крутое восхождение должно происходить таким образом, чтобы приращение результатов «у» было максимальным. Для этого факторы изменяют на величины, пропорциональные значениям частных производных 1-го порядка, т.е. пропорционально V_i (движение в этом случае происходит в направлении градиента, и функция изменяется с максимальной быстротой:

$$dy = dy / dx_{i_1} + dy / dx_{i_2} + \dots, \text{ где}$$

i, j — единичные векторы в направлении координатных осей.

- Для расчёта движения по градиенту значение каждого (V_i) умножают на соответствующий интервал варьирования (c_i) и выбирают

шаг (λ_i), на который целесообразно изменять один из важнейших факторов, а затем рассчитывают шаги по остальным факторам. Движение по градиенту начинают из центра эксперимента, так как разложение в ряд Тейлора изложенной функции (уравнения регрессии) группируется вокруг нулевой точки, к которой относится и сам градиент. При последовательном сложении (или вычитании в зависимости от знака перед V_i) к основному уровню составляющих градиента получают серию опытов («мысленных»). Далее (в случае адекватной модели) реализуют те из них, которые хотя бы по одному фактору выходят за пределы эксперимента, или (при неадекватной модели) — часть опытов внутри эксперимента.

- Предполагаемые значения параметров оптимизации «у» можно подсчитать по уравнению регрессии, подставляя в него значения факторов в кодированном обозначении.
- Расчётные значения параметров оптимизации сравнивают с полученными экспериментально.

Методы обработки результатов экспериментов (регрессионный анализ)

После вычисления коэффициентов уравнения регрессии необходимо провести проверку её пригодности для оптимизации.

- Сначала оценивают адекватность представления поверхности отклика выбранной моделью, т.е. адекватно ли уравнение регрессии отражает реальную связь между факторами и параметром оптимизации. Критерии адекватности основаны, как правило, на сравнении дисперсий с использованием распределения Фишера. Для этого рассчитывают критерий Фишера по следующей формуле:

$$F_{расч} = \frac{S_{ад}^2}{S_y^2}, \text{ где}$$

$S_{ад}^2$ — дисперсия адекватности;

S_y^2 — дисперсия воспроизводимости.

- Дисперсия воспроизводимости — дисперсия параметра оптимизации (т.е. характеризует влияние неучтённых факторов на варьирование «у»), вычисляемая по формуле:

$$S_y^2 = \sum_{i=1}^N (y_s - y_p)^2 / n - 1,$$

где S_y^2 — сумма квадратов отклонений экспериментальных значений (y_s) от соответствующих теоретических (y_p), рассчитанных по уравнению регрессии;

$N=1, 2$ и т.д. — количество опытов по матрице;

$n=1, 2$ и т.д. — количество повторных опытов.

◆ Для двух повторных опытов

$$S_2^2 = 2(y_s - y_p)^2 / n - 1.$$

— Дисперсия адекватности, или остаточная дисперсия, вычисляется по формуле:

$$S_{ад}^2 = \frac{n \sum_{i=1}^N (y_s - y_p)^2}{N - (k + 1)}, \text{ где}$$

n — число степеней свободы;

$n = N - (k + 1)$; k — число коэффициентов (факторов).

— Уравнение адекватно реальному процессу с соответствующей доверительной вероятностью, если полученное значение $F_{расч} \leq F_{таб}$ (см. Приложение, табл. 1).

• Если полученное уравнение регрессии адекватно результатам эксперимента и известна оценка дисперсии $S_y^2 = S^2$, характеризующая ошибку опыта, можно оценить значимость коэффициентов σ_i уравнения, если они определены независимо друг от друга.

— Проверку значимости коэффициентов уравнения регрессии осуществляют построением доверительного интервала.

◆ Дисперсию коэффициента регрессии находят по следующей формуле:

$$S^2_{\{\sigma_i\}} = S^2_{\{y\}} / N.$$

◆ Доверительный интервал:

$$\Delta \sigma_i = \pm t \cdot S_{\{\sigma_i\}},$$

где $S_{\{\sigma_i\}} = \sqrt{S^2_{\{\sigma_i\}}}$ t — табличное значение коэффициента Стьюдента при числе степеней свободы, с которым определяли S_y^2 и выбранном уровне значимости (обычно 0,05).

— Регрессионный анализ полученных результатов можно проводить с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics».

Пример 1

Поиск оптимальных условий методом математико-статистического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону процесса экстра-

гирования травы скополии на макете-прессе (экстрагирование методом прессования).

- В качестве параметра оптимизации (y) выбрали выход тропановых алкалоидов в %. Факторы, определяющие процесс, следующие: x_0 — фиктивная переменная; x_1 — соотношение твёрдой и жидкой фаз; x_2 — количество настаиваний; x_3 — время предварительного настаивания.
- В табл. 3-3 представлена матрица планирования трёхфакторного эксперимента. Для каждого фактора по технологическим соображениям выбраны два значения — верхнее и нижнее, затем был выбран план эксперимента. При варьировании трёх факторов на двух уровнях возможны восемь комбинаций.

Планирование, при котором реализуются все возможные комбинации факторов на выбранных уровнях, называют полным факторным экспериментом. Количество опытов при полном факторном эксперименте высчитывают по формуле:

$$N = 2^k = 2^3 = 8, \text{ где}$$

N — количество опытов;

k — количество уровней (факторов).

- Для исключения влияния длительности хранения на состав сырья опыты проводили в случайном порядке, определяемом по таблице случайных чисел. Каждый опыт повторяли 3 раза ($n=3$). Уравнение регрессии (уравнение поверхности отклика) по результатам, представленным в табл. 3-3, составляли следующим образом:

— Функцию y представляем в виде линейного уравнения, для чего находим \bar{y} (среднее значение функции) и коэффициенты перед независимыми переменными:

$$\bar{y} = B_0 + B_1x_1 + B_2x_2 + B_3x_3.$$

- ◆ Коэффициенты (B) находим по формуле:

$$B_i = \frac{\sum \bar{y}x_i}{N}.$$

$$B_0 = \frac{94,6 + 82,0 + 45,1 + 36,0 + 90,3 + 79,9 + 37,8 + 31,2}{8} = 62,09.$$

$$B_1 = \frac{94,6 + 82,0 + 45,1 + 36,0 - 90,3 - 79,9 - 37,8 - 31,2}{8} = 2,34.$$

$$B_2 = \frac{94,6 + 82,0 - 45,1 - 36,0 + 90,3 + 79,7 - 37,8 - 31,2}{8} = 24,56.$$

Таблица 3-3. Планирование эксперимента (сырьё — трава скополии)

Факторы	Нижний уровень	Средний уровень	Верхний уровень	Интервал варьирования
x_1 (соотношение твёрдой и жидкой фаз)	1:2	1:2,5	1:3	0,5
x_2 (количество настаиваний)	1	2	3	1
x_3 (время предварительного настаивания), ч	0,5	1	1,5	0,5

№	x_1	x_2	x_3	x_0	y_1	y_2	y_3	\bar{y}	Δ_1	Δ_2	Δ_3	$y_{расч.}$	$(y_3 - y_p)^2$
1	+	+	+	+	94,6	95,0	94,2	94,6	0,0	0,4	0,4	93,8	0,64
2	+	+	-	+	82,1	81,8	82,0	82,0	0,1	0,2	0,0	82,3	0,09
3	+	-	+	+	45,0	45,2	45,1	45,1	0,1	0,1	0,0	44,7	0,16
4	+	-	-	+	37,0	35,0	36,0	36,0	1,0	1,0	0,0	36,0	0,00
5	-	+	+	+	90,0	91,0	90,0	90,3	0,3	0,7	0,3	90,2	0,01
6	-	+	-	+	80,0	79,2	79,8	79,9	0,3	0,5	0,1	79,5	0,04
7	-	-	+	+	37,6	38,0	37,7	37,8	0,2	0,8	0,1	38,1	0,09
8	-	-	-	+	30,0	32,0	31,6	31,2	1,2	0,8	0,4	30,3	0,81
σ_1	2,34	24,56	4,86	62,09	$\Sigma \frac{\Sigma \Delta y^2}{n-1} = 3,17 \quad \Sigma (\bar{y}_3 - \bar{y}_p)^2 = 1,84$								

$$B_3 = \frac{94,6 - 82,0 + 45,1 - 36,0 + 90,3 - 79,7 + 37,8 - 31,2}{8} = 4,86.$$

– Уравнение регрессии принимает следующий вид:

$$y = 62,09 + 2,34x_1 + 24,56x_2 + 4,86x_3.$$

- После получения уравнения регрессии приводим его статистический анализ.

1. Оценка статистической значимости. Чтобы коэффициенты были значимы, необходимо, чтобы

$$S_{B_i} \cdot t < (B_i),$$

где S_{B_i} – дисперсия коэффициентов, t – критерий Стьюдента.

$$S_{B_i}^2 = \frac{S_{\bar{y}}^2}{N}.$$

– Дисперсию среднего значения находим по формуле:

$$S_{\bar{y}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta y^2}{n-1} = \frac{3,17}{3 \cdot 8} = 0,132,$$

где n – число параллельных опытов (все опыты проводили параллельно).

$$S_{B_i}^2 = \frac{S_{\bar{y}}^2}{N} = \frac{0,132}{8} = 0,0165, \text{ отсюда}$$

$$S_{B_i} = \sqrt{0,0165} = 0,127.$$

– t находим по таблице. Уровень значимости принимаем равным 0,05. Число степеней свободы равно $F = N-1 = 8-1 = 7$, тогда $t = 2,365$.

$$S_{B_i} \cdot t = 0,127 \cdot 2,365 = 0,302.$$

– Следовательно, $S_{B_i} \cdot t < (B_i)$ и все коэффициенты уравнения регрессии статистически значимы.

2. Проверка на адекватность реальному процессу. Уравнение адекватно, если

$$F_{\text{расч}} \leq F_{\text{табл}}$$

$$F_{\text{расч}} = \frac{S^2_{ад}}{S^2_y}$$

$$S_{ad}^2 = \frac{1}{N - (n + 1)} \times \sum_1^N (\bar{y}_{\text{эксп.}} - \bar{y}_{\text{расч.}})^2$$

$$S_{ad}^2 = \frac{1,84}{8 - (3 + 1)} = \frac{1,84}{4} = 0,46.$$

$$S_{\bar{y}}^2 = 0,132.$$

$$F_{\text{расч.}} = \frac{S_{ag}^2}{S_{\bar{y}}^2} = \frac{0,46}{0,132} = 3,5.$$

- Критерий Фишера $F_{\text{табл}}$ находим по таблице (см. Приложение, табл. 1). Определяем число степеней свободы для меньшей f_1 и большей f_2 дисперсии.

$$\begin{aligned} f_1 &= N - 1 = 8 - 1 = 7, \\ f_2 &= n + 1 = 3 + 1 = 4. \end{aligned}$$

- Определяем $F_{\text{табл}}$. При уровне значимости $\alpha = 0,05$, $F_{\text{табл}} = 4,12$. Следовательно $F_{\text{расч}} < F_{\text{табл}}$, т.е. уравнение адекватно реальному процессу.

- Для выявления фактора, в наибольшей степени влияющего на выход, находим произведение $B_1\lambda_1$ (табл. 3-4), где λ — интервал варьирования (см. табл. 3-3).

$$B_1\lambda_1 = 2,34 \cdot 0,5 = 1,17,$$

$$B_2\lambda_2 = 24,56 \cdot 1 = 24,56,$$

$$B_3\lambda_3 = 4,86 \cdot 0,5 = 2,43.$$

- Следовательно, $B_2\lambda_2 > B_3\lambda_3 > B_1\lambda_1$, что свидетельствует о наиболее значимом влиянии кратности настаиваний на увеличение выхода. Избираем новый шаг варьирования и, чтобы не проскочить оптимальных значений, берём его меньшим (или равным) первоначальному. Принимаем $\lambda_{2\text{нов}} = 1$ и находим шаг варьирования для факторов x_1, x_2, x_3 из соотношения:

$$\frac{\lambda_{1\text{нов.}}}{\lambda_{1\text{ст.}} \cdot B_1} = \frac{\lambda_{2\text{нов.}}}{\lambda_{2\text{ст.}} \cdot B_2} = \frac{\lambda_{3\text{нов.}}}{\lambda_{3\text{ст.}} \cdot B_3}, \text{ где}$$

$$\lambda_{1\text{нов}} = 0,05; \lambda_{2\text{нов}} = 1; \lambda_{3\text{нов}} = 0,1 \text{ ч} = 6 \text{ мин.}$$

- Влияние соотношения твёрдой и жидкой фаз (временная x_1) не учитываем ввиду незначительного вклада его в увеличение выхода и не вводим в систему. Выбираем лучший опыт (№ 1, см. табл. 3-3) и движемся к максимуму с новым шагом варьирования.

- В табл. 3-4 представлены мысленные (расчётные, теоретические) и реализованный опыты.

Таблица 3-4. Результаты круглого восхождения

	x_1	x_2	x_3	y
$V_1 \lambda_i$	1,17	24,56	2,43	
$\lambda_{нов}$	—	1,0	0,1	
Мысленные опыты				
1	0,0	4,0	1 ч 36 мин	87,6*
2	0,0	5,0	1 ч 42 мин	113,2*
3	0,0	4,0	2 ч 24 мин	95,6*
Реализованный опыт				
1	0,0	4,0	2 ч 24 мин	95,1**

* $y_{расч.}$
 ** $y_{эксп.}$

– Результаты реализованного опыта подтвердили правильность расчётных данных. Следовательно, оптимальные условия проведения процесса экстракции алкалоидов следующие: соотношение твёрдой и жидкой фаз равно 1:3, время предварительного настаивания — 2 ч 24 мин, количество настаиваний — 4, при этом выход составляет 95,1%.

Пример 2

Оптимизация процесса экстрагирования корня женьшеня 40% спиртом этиловым. Основная стадия производства сухого экстракта корня женьшеня — процесс экстрагирования сырья методом перколяции 40% спиртом этиловым. В связи с тем, что экстрагирование растительного материала, имеющего клеточную структуру, — сложный физико-химический процесс, протекающий под влиянием ряда факторов, необходима его оптимизация. Цель оптимизации — достижение максимального выхода из сырья основных действующих веществ [панаксозидов (СП), обуславливающих адаптогенное действие], и сокращение длительности перколяции.

- При математическом планировании процесса экстрагирования корня женьшеня в качестве критериев оптимизации выбраны параметры, определяющие эффективность процесса и свойства получаемого экстракта — выходы СП (Y_1) и экстрактивных веществ (Y_2).

- Основной процесс при экстрагировании — диффузия. В процессе экстракции сочетаются две фазы: твёрдая (растительный материал) и жидкая (экстрагент). Диффузия обусловлена различным содержанием растворимых веществ в обеих фазах и заключается в переходе вещества из твёрдой фазы в жидкую. Процесс экстрагирования для систем твёрдое-жидкость описывает уравнение массопередачи:

$$G = K \cdot F \cdot (C_1 - C_2) \cdot \tau, \text{ где}$$

G — количество вещества, продиффундировавшего сквозь некоторый слой растворителя (извлекателя), кг;

$(C_1 - C_2)$ — разность концентраций в твёрдой и жидкой фазах, кг/м³;

τ — длительность процесса, ч;

F — площадь поверхности слоя, м²;

K — коэффициент массопередачи, м²/ч.

- Согласно уравнению, количество растворённого вещества в процессе экстракции прямо пропорционально разности концентраций, длительности процесса, площади поверхности слоя.
- Из множества факторов, влияющих на процесс экстрагирования и качество экстракта, изучены следующие:
 - X_1 — длительность настаивания, мин. Оптимальная длительность настаивания — период наступления динамического равновесия в системе твёрдое тело—жидкость (т.е. равные концентрации СП в сырье и извлекателе). Определение оптимального значения X_1 связано с техническими и экономическими причинами (длительностью процесса в целом). Кроме того, необоснованное увеличение времени настаивания может (например, если действующие вещества легко растворимы) способствовать переходу в вытяжку большего количества балластных веществ.
 - X_2 — скорость вытеснения, объём перколятора/ч. Разность концентраций служит основной движущей силой диффузионного процесса, поэтому в процессе экстракции важно поддерживать максимальный градиент концентраций. Следовательно, скорость вытеснения определяет как полноту извлечения действующих веществ, так и качественный состав получаемой вытяжки и влияет на длительность процесса (т.е. его производительность).
 - X_3 — плотность загрузки сырья, г/см³. Этот фактор определяет пропускную способность слоя, зависящую от размера и структуры каналов, что в свою очередь зависит от характера укладки частиц сырья. Порозность слоя определяет эффективную поверхность экстракции, оказывает влияние на гидравлическое сопротивление

и скорость передвижения растворителя. Влияние гидродинамических параметров, характеризующих слой, наиболее полно отражено в уравнении Коллера:

$$\frac{\Delta P}{LW} = K_o \left(\frac{L_g}{L} \right)^2 \cdot S_o \frac{(1-\varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \mu + K_x \left(\frac{L_g}{L} \right)^3 \cdot S_o \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon^3} \rho W, \text{ где}$$

S_o — удельная поверхность материала, $\text{м}^2/\text{м}^3$;

ε — пористость (порозность) слоя сырья, $\text{м}^3/\text{м}^3$;

L_g/L — относительная длина поровых каналов (извилистость), $\text{м}/\text{м}$;

L — высота слоя, м ;

L_g — длина поровых каналов, м ;

μ — динамический коэффициент вязкости, $\text{н}\cdot\text{с}/\text{м}^2$;

K_o — коэффициент, равный 2,5 (фактор формы);

K_x — коэффициент, для растительных материалов равный 0,227;

ρ — плотность среды, $\text{кг}/\text{м}^3$;

ΔP — потеря напора, $\text{н}/\text{м}^2$;

W — фиктивная скорость движущейся сквозь слой среды, $\text{м}/\text{с}$.

— X_4 — измельчённость сырья, D_{cp} , мм. Установление оптимального размера частиц сырья для определения максимальной полезной поверхности соприкосновения фаз, порозности и гидродинамических характеристик слоя ускоряет процесс массопереноса. При очень сильном измельчении увеличивается переход в вытяжку балластных веществ, что сопровождается её помутнением, и возрастает гидравлическое сопротивление слоя.

— X_5 — модуль экстракции, выраженный отношением массовых частей сырья и экстрагента. В связи с необходимостью получения в итоге сухого экстракта, экономически целесообразно получение наиболее концентрированной вытяжки.

- Уровни и интервалы варьирования факторов определены в результате анализа литературных и экспериментальных данных и представлены в табл. 3-5.
- Матрица планирования и результаты статистической обработки представлены в табл. 3-6 и 3-7.
- По данным, полученным в ходе эксперимента, рассчитаны следующие уравнения регрессии:

$$Y_1 = 80,69 + 2,81X_1 - 2,07X_2 - 1,58X_4 + 5,49X_5,$$

$$Y_2 = 52,67 + 3,07X_1 - 2,93X_2 - 1,96X_3 - 7,28X_4 + 5,52X_5.$$

— Анализ уравнений свидетельствует о том, что на процесс экстрагирования СП и экстрактивных веществ оказывают влияние

Таблица 3-5. Уровни варьирования факторов

X_i	Фактор	Уровни			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X_1	Длительность настаивания, мин	90	135	180	45
X_2	Скорость вытеснения ($V_{пер/ч}$), мл/мин	1,3 (0,60)	1,95 (0,95)	2,6 (1,30)	0,65(0,35)
X_3	Плотность загрузки сырья, г/см ³	0,34	0,37	0,40	0,03
X_4	Измельчённость сырья (D_{cp}), мм	1,10	1,65	2,20	0,55
X_5	Модуль экстракции (сырьё:экстрагент)	1:5	1:6,5	1:8	1:1,5

количество экстрагента, измельчённость сырья, скорость вытеснения извлечения экстрагентом, длительность настаивания.

- ◆ Плотность загрузки растительного материала в выбранных условиях проведения эксперимента влияет на выход экстрактивных веществ (степень влияния фактора X_3 равна 3,5%) и практически не влияет на выход СП. Независимость выхода СП от плотности, вероятно, объясняется тем, что в приведенных интервалах варьирования данного фактора способ укладки измельчённого сырья обеспечивает удовлетворительную проходимость экстрагента и достаточную эффективную поверхность экстракции.
- ◆ Значительное влияние на выход СП и экстрактивных веществ оказывает количество экстрагента (степень влияния фактора X_5 на Y_1 равна 57,7%, на Y_2 — 28,2%). В выбранных условиях целесообразно увеличивать значение данного фактора с целью повышения выхода действующих веществ, так как полнота извлечения не достигается, что вероятно связано с низкой ёмкостью растворителя (40% спирта этилового) по отношению к некоторым панаксозидам.
- ◆ Второе место по значимости для достижения полноты извлечения занимает длительность настаивания (степень влияния для Y_1 — 15,4% и для Y_2 — 8,8%), что предположительно связано с анатомическим строением сырья.
- ◆ Снижение скорости вытеснения вытяжки чистым экстрагентом (степень влияния X_2 на Y_1 равна 8,2%, на Y_2 — 8,0%) увеличивает

Таблица 3-6. Матрица планирования 2^{5-2} и реализованные опыты

№	Кодированные значения факторов						$Y_1, \%$				$Y_2, \%$			
	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y_{11}	Y_{12}	Y_{1cp}	$Y_{1расч.}$	Y_{21}	Y_{22}	Y_{2cp}	$Y_{2расч.}$
1	+	-	-	-	+	-	72,96	69,88	71,42	72,80	41,22	44,14	42,68	41,69
2	+	-	+	-	-	-	80,67	83,07	81,87	82,84	60,92	62,66	61,79	61,43
3	+	+	-	-	-	+	95,64	92,78	94,21	92,72	72,15	73,99	73,07	73,43
4	+	+	+	-	+	-	74,34	78,39	76,38	74,44	39,82	42,14	40,98	41,97
5	+	-	-	+	+	+	86,81	83,69	85,25	83,78	49,25	46,39	47,82	48,81
6	+	-	+	+	-	-	71,50	74,22	72,86	71,99	45,34	46,84	46,09	46,47
7	+	+	-	+	-	-	78,40	84,88	80,14	81,74	58,24	59,44	58,84	58,47
8	+	+	+	+	+	+	85,57	81,17	83,37	85,42	49,08	51,08	50,08	49,09

Коэффициенты регрессии

B_{10}	B_{11}	B_{12}	B_{13}	B_{14}	B_{15}
80,49	2,81	-2,07	-2,08	-1,58	5,49
B_{20}	B_{21}	B_{22}	B_{23}	B_{24}	B_{25}
52,67	3,07	-2,93	-1,96	-7,28	5,52

Опыты кругого восхождения					Экспериментальные значения	Y_{1cp}	$Y_{1расч.}$	Экспериментальные значения		Y_{2cp}	$Y_{2расч.}$		
X_1	X_2	X_3	X_4	X_5				Y_{21}	Y_{22}				
9	135	1,95	0,37	1,65	6,5	78,78	84,06	81,42	80,69	55,40	52,84	54,12	52,67
10	165	1,55	0,37	1,45	8,5	88,39	91,11	89,75	91,08	65,66	69,59	67,46	66,03
11	195	1,15	0,37	1,25	10,5	97,93	93,68	95,80	100,9	80,68	84,60	82,60	79,42
12	225	0,75	0,37	1,05	12,5	99,03	95,25	97,14	110,6	81,64	84,72	82,18	92,81

Таблица 3-7. Статистический анализ экспериментальных данных

Статистический параметр	Функции отклика	
	Y_1	Y_2
Дисперсия параметра оптимизации	2,76	1,13
Дисперсия ошибки определения коэффициента регрессии	0,17	0,07
Среднеквадратическое отклонение дисперсии коэффициента регрессии	0,96	0,61
Критерий Стьюдента	2,31	2,31
Оценка дисперсии адекватности модели	6,14	2,79
Критерии Фишера (при $f = 0,05$)		
– $F_{\text{экс.}}$	2,22	1,97
– $F_{\text{табл.}}$	4,07	4,46

Примечания. F — критерий Фишера; f — число степеней свободы.

как выход СП, так и экстрактивных веществ. Вероятно в процессе экстрагирования определяющим фактором служит внутриклеточная диффузия извлекаемых веществ, зависящая от длительности экстракции.

- ✦ Влияние измельченности корня на выход СП незначительное (4,8%), а на выход экстрактивных веществ максимальное (49,1%). Это можно объяснить тем, что гликозиды, имеющие сравнительно невысокую молекулярную массу, при выбранных времени настаивания и скорости вытеснения достаточно хорошо извлекаются экстрагентом. Чем выше измельченность сырья, тем больше поверхность соприкосновения фаз, и тем скорее протекает массообмен. При более тонком измельчении корня происходит разрыв большего количества воздухоносных полостей внутри клеток и образование микротрещин, что приводит к более эффективному разрушению растительных тканей, ускоряет проникновение экстрагента и растворение высокомолекулярных экстрактивных веществ.
- В условиях адекватности (по критерию Фишера) уравнения регрессии реальному процессу проведено крутое восхождение для критерия оптимизации Y_1 . Процедуру крутого восхождения проводили по градиенту факторов X_1, X_2, X_4, X_5 (фактор X_3 зафиксирован на основном уровне).

- Режим проведения процедуры крутого восхождения и результаты опытов представлены в табл. 3-6. Реализация мысленных опытов показала, что при экстрагировании корня женьшеня в приведённых условиях достигается максимальный выход СП (95,8%). Реализация дальнейших мысленных опытов, как подтвердили экспериментальные данные, лишь незначительно увеличивает выход СП, при этом удлиняется процесс экстракции и извлекается большее количество балластных веществ.
- Общий вывод — оптимальные условия проведения процесса экстрагирования корня женьшеня: период настаивания равен 3 ч 15 мин; скорость вытеснения — 1,15 см³/мин; плотность загрузки сырья — 0,37 г/см³; измельчённость сырья — 1,25 мм; соотношение сырье/экстрагент — 1:10,5. При экстрагировании корня женьшеня при перечисленных условиях получен экстракт с выходом СП, равным 95,8 ± 2,1% и экстрактивных веществ — 82,6 ± 2,0%.

3.2. Масштабный переход к производственным процессам экстрагирования

После установления оптимальных условий экстрагирования в лабораторных условиях необходимо их воссоздать в производственных масштабах на больших загрузках сырья. Переход от лабораторных условий в крупномасштабные (заводские) можно осуществить, используя уравнения, связывающие критерии подобия, имеющие одинаковый вид независимо от масштаба производства. В теории подобия различают геометрическое, физическое, временное подобия и подобие начальных и граничных условий.

- Геометрическое подобие предусматривает подобие геометрических размеров аппаратов для проведения ТП. Обычно используют безразмерные величины, выражающие отношение размеров отдельных частей аппаратов к размеру какой-то части, принятой за определяющий геометрический размер. Критерий геометрического подобия: представляет собой отношение высоты и диаметра или длины и диаметра аппарата.

$$\Gamma_1 = \frac{h}{d}; \Gamma_2 = \frac{l}{d} \dots,$$

где Γ — геометрический симплекс;

h — высота аппарата,

d — диаметр аппарата,

l — длина аппарата.

- Физическое подобие характеризуется безразмерными отношениями физических величин (критериев подобия). Физическая сущность ТП обычно очень сложна и описывается дифференциальными уравнениями, включающими различное количество физических переменных величин, характеризующих условия процесса. Из этих уравнений получают критерии подобия, характеризующие рассматриваемые явления, которые затем используют для составления критериальных уравнений.
- Временное подобие (гомохронность) характеризует процессы, изменяющиеся во времени. Физическое подобие сходных процессов, меняющихся во времени, наступает в сходственные моменты времени от начала процесса.
- Подобия начальных условий играют решающую роль, поэтому при масштабировании их необходимо выдерживать, как и граничные, оказывающие существенное влияние на процесс.

При моделировании процесса экстрагирования очень большое значение имеет создание в экстракторе подобных гидродинамических условий, режима движения жидкости в слое сырья, определённой эффективной поверхности экстракции, а также воспроизводство коэффициентов массопередачи и массоотдачи и т.д.

- Основные критерии гидродинамического и физического подобия (получены из уравнений диффузии и гидродинамики) следующие:

– Критерий Рейнольдса (Re) отражает влияние силы трения на движение жидкости, характеризует отношение инерционных сил к силам трения в потоках. Величина l (как и в других критериях подобия) представляет собой определяющий линейный размер. Критерием Re удобно описывать режим движения жидкости (ламинарный и турбулентный):

$$Re = \frac{\omega l}{\nu} \text{ или } Re = \frac{\omega l \rho}{\mu},$$

где ω — скорость потока жидкости, м/с;

l — линейный размер потока, м;

ν — кинематическая вязкость жидкости, м²/с;

μ — динамический коэффициент вязкости, Н·с/м² или кг/м·с;

ρ — плотность среды, кг/м³.

- Критерий гомохронности (Ho) учитывает неустановившийся характер движения в подобных потоках:

$$Ho = \frac{\omega \cdot \tau}{l},$$

где τ — время, с;

ω — скорость потока жидкости, м/с;

l — линейный размер потока, м.

- Критерий Фруда (F_z) отражает влияние сил тяжести, или собственной массы, на движение жидкости. В представленном выражении он отражает отношение силы инерции к силе тяжести в подобных потоках:

$$F_z = \frac{\omega^2}{g \cdot l},$$

где g — сила тяжести;

ω — скорость потока жидкости, м/с;

l — линейный размер потока, м.

- Критерий Эйлера (E_U) отражает влияние перепада гидростатического давления на движение жидкости. Его величина характеризует отношение изменения силы гидростатического давления к силе инерции в подобных потоках:

$$E_U = \frac{\Delta P}{\rho \omega^2},$$

где ΔP — перепад гидростатического давления, кгс/м²;

ω — скорость потока жидкости, м/с;

ρ — плотность среды, кг/м³.

- Критерий Нуссельта (Nu') — критерий теплового и диффузионного подобия, описывающий соотношение между массоотдачей и диффузией в жидкости пограничного слоя:

$$Nu' = \frac{\beta l}{D_c},$$

где β — коэффициент массоотдачи, м/с;

l — определяющий размер, м;

D_c — коэффициент диффузии в жидкости, м²/с.

- Диффузионный критерий Био (Bi) описывает соотношение между массоотдачей и внутренней диффузией вещества при массообмене между твёрдым (пористым) телом и жидкостью:

$$Bi = \frac{\beta l}{D_b},$$

где l — определяющий размер твёрдого тела, м;

β — коэффициент массоотдачи, м/с;

D_b — коэффициент диффузии в твёрдом теле, м²/с.

- Диффузионный критерий Пекле (Pe') выражает меру отношений конвективного и молекулярного переноса вещества в потоке:

$$Pe' = \frac{\omega l}{D_c},$$

где ω — скорость потока жидкости, м/с;

l — определяющий размер, м;

D_c — коэффициент диффузии в жидкости, м²/с.

- Критерий Фурье (Fo') отражает меру скорости изменения концентрации вещества внутри частиц, характеризует диффузионную гомохронность:

$$Fo' = \frac{D_b \cdot \tau}{l^2},$$

где D_b — коэффициент диффузии в твёрдом теле, м²/с;

τ — время, с;

l — линейный размер, м.

- Диффузионный критерий Прандтля (Pr') характеризует взаимосвязь концентрационных и скоростных полей в потоке:

$$Pr' = \frac{\nu}{D_c},$$

где ν — кинематическая вязкость жидкости, м²/с;

D_c — коэффициент диффузии в жидкости, м²/с.

- Уравнение массоотдачи в общей критериальной форме имеет вид:

$$Nu' = f(Re', Fc, Eu, Ho, \Gamma).$$

- После упрощения и преобразования для установившегося процесса уравнение приобретает следующий вид:

$$Nu' = f(Re, Pr', Fz, \Gamma).$$

- Процесс экстракции дубильных веществ из растительного сырья методом мацерации без перемешивания, например, описывает уравнение:

$$\frac{c_n - c_p}{c_x - c_p} = 4,265 \times Bi^{-1,1136} \times Fo^{-0,9913}$$

где c_n — начальная концентрация веществ в сырье; c_p — равновесная концентрация экстрагируемых веществ в сырье, c_k — конечная концентрация веществ в сырье, Vi — критерий Био; Fo — критерий Фурье.

- На практике наиболее часто необходимо рассчитать время проведения процесса экстрагирования растительного сырья при заданном выходе действующих веществ с учётом технологических свойств растительного материала и экстрагента.
- Считают, что с помощью критериальных уравнений, основанных на методах теории подобия, масштабный переход должным образом не обеспечивается и при увеличении размеров аппаратов наблюдается снижение их эффективности (масштабный эффект).
- Причина масштабного эффекта носит чисто гидродинамический характер и заключается в неравномерном распределении потоков по сечению аппаратов. Поэтому предложен способ отработки конструкций крупнопромышленных аппаратов, основанный на гидродинамическом моделировании.

Суммарные нативные (галеновые) фитопрепараты подразделяют на следующие группы.

- Разбавленные нативные препараты (настойки).
- Концентрированные нативные препараты (экстракты).
- Препараты, получаемые из свежих растений.
- Медицинские масла.
- Препараты биогенных стимуляторов.

В перечисленных группах фитопрепаратов содержатся нативные (природные) комплексы БАВ, имеющиеся в растениях.

Для всех групп фитопрепаратов ТП имеет общие первые стадии: приготовление экстрагента и подготовка сырья к экстрагированию.

4.1. Приготовление спирто-водных экстрагентов

В качестве экстрагентов для получения настоек, жидких экстрактов и других фитопрепаратов используют этиловый спирт различной концентрации.

- Этиловый спирт (C_2H_5OH , молекулярная масса 46,07), *Spiritus aethylicus* — полуполярный растворитель. Основания для его применения в качестве экстрагента следующие.
 - Этиловый спирт разрешён к применению в медицинской практике, поэтому может входить в состав галеновых препаратов.
 - Спиртовые растворы стойки при хранении (этиловый спирт обладает свойствами консерванта).
 - Этиловый спирт — наиболее дешёвый органический растворитель.

- В спирте различной концентрации растворимы многие полярные и неполярные лекарственные вещества, он смешивается с водой в любых соотношениях.
- Этиловый спирт — бесцветная, прозрачная, легкоподвижная, летучая жидкость с характерным запахом, не окисляется кислородом воздуха, смешивается в любых соотношениях с глицерином, эфиром, хлороформом, водой. Процесс смешения спирта с водой сопровождается выделением тепла и уменьшением объёма смеси (контракция). Например, при смешении 50 л спирта и 53,65 л воды получают лишь 100 л смеси. Коэффициенты объёмного расширения спирта и воды в зависимости от температуры различны. Поэтому при определении концентрации этилового спирта (ГОСТ 3639-79) в смесях необходимо учитывать поправки на температуру и приводить показатели плотности спирта при нормальной температуре (20 °С). Экспериментальные таблицы зависимости плотности спирта от концентрации при нормальной температуре впервые были составлены Д.И. Менделеевым.
 - На практике спирто-водные растворы готовят исходя не из абсолютного этилового спирта, а из спирта-ректификата, являющегося азеотропом (нераздельно кипящей смесью постоянного состава). Это максимальная концентрация спирта, получаемая при укреплении спирто-водных растворов на ректификационных колоннах. На спирт ректифицированный (ректификат) действует ГОСТ Р 51652-2000. Абсолютный спирт получают из ректификаката путём его обезвоживания при добавлении металлического натрия или безводного кальция хлорида с последующей перегонкой.
 - Концентрацию спирта выражают в объёмных или массовых процентах [об.% или %(м) соответственно]. При отсутствии специального обозначения подразумевают объёмный процент.
 - Концентрация этанола в объёмных процентах показывает, какое количество миллилитров безводного этанола содержится в 100 мл водно-спиртового раствора при 20 °С.
 - Концентрация этанола в массовых процентах показывает, какое количество граммов безводного этанола содержится в 100 г водно-спиртового раствора при 20 °С.
 - Основные физико-химические константы этилового спирта приведены в табл. 4-1.
 - Под названием спирт (если нет особых указаний) следует понимать этиловый спирт. Если не указана крепость, применяют спирт

Таблица 4-1. Физико-химические константы этилового спирта

Показатели	Абсолютный безводный спирт	Спирт- ректификат
Концентрация в объёмных процентах	100	96,0–96,5
Концентрация в массовых процентах	100	93,5–93,8
Плотность, г/см ³ (при 20 °С)	0,78927	0,812–0,808
Температура кипения, °С	78,39	78,75

90% (объёмный процент) (ГФ X, с. 18). Концентрацию спирта в НД приводят в объёмных процентах при температуре +20 °С. Для перерасчёта объёмного содержания спирта в процентах к содержанию спирта в процентах по массе и наоборот используют следующие формулы:

$$q = \frac{v \cdot 0,78927}{\rho} \quad \text{или} \quad v = \frac{q \cdot \rho}{0,78927},$$

где q — содержание спирта по массе в % при 20 °С; v — объёмное содержание спирта в % при 20 °С; ρ — плотность водно-спиртового раствора при 20 °С, г/см³; 0,78927 — плотность абсолютного спирта при 20 °С, г/см³.

Разведение и укрепление этилового спирта

При разбавлении спирта из-за контракции и нарушения объёмных отношений все расчёты по приготовлению спирта определённой концентрации ведутся в массовых единицах и массовых процентах, так как масса не изменяется.

- Расчёт необходимого количества спирта (X) для приготовления разведения заданной концентрации осуществляют по следующей формуле:

$$X = P \frac{b}{a},$$

где P — масса спирта требуемой концентрации; b — % (мас.) спирта требуемой концентрации; a — % (мас.) концентрированного спирта

Пример 1

Приготовить 200 л 40% (по объёму) этанола из 96% (по объёму).

- Для решения примера необходимо по формуле объёмные проценты перевести в массовые. По алкоголетрической табл. 1 (ГФ XI изд.,

вып. 1, с. 303) находим, что 40% по объёму этанолу соответствует 33,29% (мас.), а 96% (об.) этанолу соответствует 93,83% (мас.). Плотность 40% (об.) спирта составляет 0,9481 г/см³. Плотность 96% (об.) спирта составляет 0,8075 г/см³.

– Определяем массу 40% спирта:

$$P = \rho_{40\%} \times v_{40\%} = 0,9481 \times 200 = 189,62 \text{ кг.}$$

– Подставляем значения в формулу:

$$X = 189,62 \times 33,29/93,83 = 67,27 \text{ кг.}$$

– Таким образом, для изготовления 200 л 40% (об.) спирта необходимо 67,27 кг 96% (об.) спирта.

- Переводим массу 96% спирта в объём (л):

$$V_{96\%} = \frac{x}{\rho_{96\%}} = \frac{67,27}{0,8075} = 83,3 \text{ л.}$$

- Для получения спирта средней крепости из имеющихся концентрированного и более разбавленного пользуются уравнением:

$$X = P \frac{b - c}{a - c},$$

где X — количество по массе концентрированного спирта; P — количество по массе спирто-водной смеси требуемой концентрации; a — % (мас.) концентрированного спирта; b — % (мас.) спирто-водной смеси требуемой концентрации; c — % (мас.) более разбавленного спирта.

Пример 2

В каком количестве следует смешать 90% (об.) спирт с имеющимся 10% (об.) спиртом, чтобы получить 1000 кг 44% (об.) спирта?

- Для решения примера переводим (об.)% в (мас.)% с помощью алкоголетрической табл. 1 (ГФ XI изд., вып. 1, с. 303). Находим, что спирт 90% (об.) соответствует 85,66% (мас.)

10% (об.) — 8,01% (мас.)

44% (об.) — 36,89% (мас.)

- Подставив эти значения в формулу, получаем

$$X = 1000 \frac{36,89 - 8,01}{85,66 - 8,01} = 371,92 \text{ кг 90% (об.) спирта.}$$

- Следовательно, необходимо взять 10% спирта (об.):

$$1000 - 371,92 = 628,08 \text{ кг.}$$

- Вместо приведённых формул для расчётов необходимых количеств спирта и воды для их смешения можно применить метод «звёздочка» (рис. 4-1).

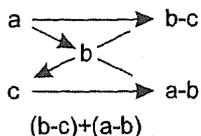


Рис. 4-1. Расчёт необходимых количеств спирта и воды для их смешения по методу «звёздочка». а — % (мас.) концентрированного спирта; b — % (мас.) спирто-водной смеси требуемой концентрации; с — % (мас.) более разбавленного спирта.

- При разбавлении водой $c = 0$; разность $(b-c)$ показывает, сколько частей крепкого спирта нужно взять для получения смеси требуемой концентрации; разность $(a-b)$ показывает, сколько частей более разбавленного спирта нужно взять для получения смеси требуемой концентрации; сумма $(b-c)+(a-b)$ показывает количество смеси требуемой концентрации.
- Используя метод «звёздочка» для решения примера 2 получаем: $(b-c)+(a-b)=(36,89-8,01)+(85,66-36,89)=77,65$ (кг). На 77,65 кг смеси необходимо 28,88 кг крепкого спирта, а на 1000 кг — X, отсюда:

$$X = 1000 \times 28,88/77,65 = 371,92 \text{ кг } 90\% \text{ (об.) спирта.}$$

- На 77,65 кг смеси необходимо 48,77 кг слабого спирта, а на 1000 кг смеси — X, отсюда:

$$X = 1000 \times 48,77/77,65 = 628,08 \text{ кг слабого спирта.}$$

При разведении спирта по объёму необходимо учитывать, что явление контракции сопровождается выделением тепла, поэтому объём полученного спирто-водного раствора определяют лишь после охлаждения до 20 °С. Для расчётов при разведении и укреплении спирта по объёму разработаны справочные алкоголетрические табл. 2, 3 и 4, приведённые в ГФ XI изд. (вып. 1, с. 315, 318, 319). Так как все табличные данные для проведения расчётов по спирту приведены для температуры 20 °С, поэтому вначале необходимо привести концентрацию спирта к этой температуре.

Пример 3

В качестве исходного спирта используют спирт с концентрацией 95% при температуре +15 °С.

- По табл. 3 (Издательство стандартов, М., 2001) находим, что 95% концентрация спирта при +15 °С соответствует его 96,06% концентрации при +20 °С. Найденную концентрацию необходимо использовать при расчётах для изготовления водно-спиртовых растворов разных концентраций.

Определение концентрации этилового спирта в водно-спиртовых растворах

Концентрацию этилового спирта в соответствии с ГОСТом 3639-79 определяют ареометрическим и пикнометрическим методами. Объёмное содержание спирта в водно-спиртовых растворах определяют по «Таблицам для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых растворах» (Издательство стандартов, М., 2001, тт. 1, 2 и 3). При применении стеклянных ареометров для спирта используют табл. 3, металлических спиртомеров — табл. 4, при реализации пикнометрического метода — табл. 2. Объёмное содержание спирта в таблицах означает содержание спирта в растворе в процентах по объёму. Если показания стеклянных ареометров для спирта или металлического спиртометра — табличные значения, то концентрацию находят непосредственно по таблице. Когда показания указанных приборов служат промежуточными значениями, для определения концентрации спирта проводят линейное интерполирование.

- Определение концентрации спирта стеклянными ареометрами.
 - Перед определением необходимо измерить температуру (t_1) водно-спиртового раствора при комнатной температуре.
 - Для определения концентрации спирта ареометр берут за верхний конец стержня, свободный от шкалы, опускают в водно-спиртовой раствор, погружая его до тех пор, пока до предполагаемой отметки ареометрической шкалы не останется 3–4 мм, затем дают ареометру свободно плавать. Через 3 мин производят отсчёт показаний ареометра, используя при необходимости лупу. Отсчёт производят по нижнему краю мениска с точностью до 0,2 наименьшего деления.
 - Затем повторно измеряют температуру (t_2) водно-спиртового раствора. За температуру (t) водно-спиртового раствора принимают среднее арифметическое значение температур t_1 и t_2 .
 - Ареометр вынимают из водно-спиртового раствора, вытирают льяным полотенцем и повторяют измерение.

- Таким образом, получают два измерения концентрации (C_1 и C_2) и рассчитывают среднюю арифметическую концентрацию (C). Расхождения между концентрациями C_1 и C_2 не должны превышать значений, приведённых в табл. 4-2 (если превышают, производят третье измерение).

Таблица 4-2. Допустимая разница между концентрациями спирта при двух измерениях с использованием стеклянных ареометров

Типы ареометра	Расхождение между концентрациями спирта ($C_1 - C_2$), %(об.)
Контрольный АСп-1 АСп-2	0,06
АСп-1, АСп-2	0,1
АСп-3, АСпТ	0,5

Пример 1

Определить объёмное содержание спирта в растворе, если при температуре +25 °С показание стеклянного спиртометра 83,5%.

- Для решения примера используют табл. 3 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между показаниями стеклянного спиртомера, температурой водно-спиртового раствора и объёмным содержанием спирта в растворе в процентах. В первой и последних графах таблицы указаны значения температуры раствора через интервал 1° (от +40 до –25 °С), в остальных графах — объёмное содержание спирта в процентах для соответствующих показаний стеклянного спиртометра.
- На пересечении графы 83,5% и строки +25 °С находят искомое содержание спирта в растворе (20 °С) — 82,03%.

Пример 2

Определить объёмное содержание спирта в растворе, если при температуре +15,5 °С показание металлического спиртомера 87,2.

- Для решения примера используют табл. 4 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между показаниями металлического спиртомера, температурой водно-спиртового раствора и объёмным содержанием спирта в растворе в процентах. В первой и последних графах таблицы приведены значения температуры раствора через интервал 0,5° (от +40 до –25 °С), в остальных графах —

объёмное содержание спирта в процентах для соответствующих показаний металлического спиртометра.

- На пересечении графы 87,2% и строки +15,5 °С находят искомое содержание спирта в растворе (20 °С) — 90,0%.

Пример 3

Плотность водно-спиртового раствора, измеренная пикнометрическим способом при 20 °С, равна 0,86047 г/см³. Определить концентрацию спирта в процентах (по объёму).

- Для решения примера используют табл. 2 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между объёмным содержанием спирта в растворе, температурой и плотностью водно-спиртового раствора. В первой и последних графах таблицы указаны значения температуры раствора через интервал 1° (от +40 до -25 °С), в остальных графах — плотность растворов для соответствующих значений объёмного содержания спирта в процентах.
- На строке температуры +20 °С находят два числа — 0,85932 и 0,86207 г/см³, между которыми располагается число 0,86047 г/см³.
- Плотности 0,85932 г/см³ отвечает концентрация 80%, плотности 0,86207 г/см³ — 79%. Искомую концентрацию с плотностью 0,86047 г/см³ определяют по пропорции:

$$\frac{0,86207 - 0,85932}{80 - 79} = \frac{0,86207 - 0,86047}{79 - c},$$

где $c = 78,418\%$ спирта (по объёму).

Пример 4

Определить плотность водно-спиртового раствора, содержащего 95% спирта (по массе) и находящегося при температуре +17 °С.

- Для решения примера используют табл. 1 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между содержанием спирта в растворе в процентах (по массе), температурой и плотностью водно-спиртового раствора. В первой и последних графах таблицы указаны значения температуры раствора через интервал 1° (от +40 до -25 °С), в остальных графах — плотность растворов для соответствующих значений объёмного содержания спирта в растворе в процентах (по массе).

- На пересечении графы 95% содержания спирта (по массе) и строки +17 °С находят искомое значение плотности раствора — 0,8353 г/см³.
- Определение концентрации спирта по плотности проводят также с помощью алкоголетрических таблиц (ГФ XI изд., вып. 1, с. 303). В табл. 1 приведено соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе при 20 °С.

Пример 5

Определить концентрацию спирта (по объёму) в процентах, если плотность водно-спиртового раствора, измеренная пикнометрическим способом при температуре +20 °С, равна 0,8258 г/см³.

- По алкоголетрической табл. 1 (ГФ XI изд., вып. 1, с. 303) против графы плотности 0,8258 г/см³ находят процентное содержание спирта (по объёму) — 91,03%.

Учёт спирта

Количественный учёт спирта осуществляют в пересчёте на абсолютный (безводный) спирт при температуре +20 °С в даллах (10' л).

Пример 1

Определить объём абсолютного спирта при температуре +20 °С в 200 л 90% спирта, находящегося при температуре +18 °С.

- Для решения примера используют табл. 5 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между объёмным содержанием спирта в растворе в процентах, температурой раствора и множителем для определения объёма безводного спирта, приведённого к температуре +20 °С. Для вычисления объёма безводного спирта при температуре +20 °С, содержащегося в данном объёме водно-спиртового раствора, необходимо объём водно-спиртового раствора умножить на найденный в таблице множитель.
- На пересечении графы 90% и строки +18 °С находят соответствующий множитель 0,9019, отсюда $0,9019 \times 200 = 180,38$ л абсолютного спирта.

Пример 2

Сколько литров абсолютного спирта содержится в 40 кг 55,9% водно-спиртового раствора при +20 °С?

- Для решения примера используют табл. 6 (Издательство стандартов, М., 2001), отражающую зависимость между объёмным содержанием спирта в растворе в процентах и объёмом безводного спирта в литрах при температуре +20 °С, приходящегося на 1 кг раствора.
- На пересечении строки 55 (соответствующей целому значению объёмной концентрации водно-спиртового раствора) и графы 9 (соответствующей десятичному значению объёмной концентрации 55,9% водно-спиртового раствора) находят, что объём безводного спирта при +20 °С в 1 кг водно-спиртового раствора равен 0,6096 л. Отсюда, в 40 кг 55,9% водно-спиртового раствора при +20 °С содержится $0,6096 \times 40 = 24,384$ л (или $24,384 \times 0,78927 = 19,246$ кг) безводного спирта.

При работе со спиртом необходимо соблюдать правила техники безопасности и охраны труда. Спирт огне- и взрывоопасен. Температура вспышки спирта равна 12 °С, взрывоопасны концентрации паров спирта в пределах 3,3–19,0% (об.). Предельно допустимая концентрация этилового спирта (ПДК) в воздухе помещения равна 1000 мг/м³.

4.2. Подготовка лекарственного сырья к экстрагированию

Для приготовления различных фитохимических препаратов применяют высушенный материал. Согласно требованиям НД (ГФ, ГОСТам, ТУ, ФС, ФСП) необходимо содержание в сырье определённого количества действующих лекарственных веществ. Ограничивают обычно нижний предел их содержания, например содержание алкалоидов в листьях красавки не менее 0,3%, арбутина в листьях толокнянки — не менее 6 %, оксиметилантрахинонов в коре крушины — не менее 4,5%, биологическая активность листьев наперстянки пурпуровой в 1 г сырья — 50–60 лягушачьих единиц действия (ЛЕД) [(10,3–12,6 кошачьих единиц действия (КЕД)]. Допустимое количество влаги в корнях, корневищах и листьях колеблется в пределах 9–16%, в траве и цветках — 10–14%, в древесине и стеблях — 10–12%.

Измельчение лекарственного сырья

Измельчение сырья осуществляют обычно в изолированных отделениях (из-за возникновения шума и образования большого количества пыли). Результат (степень измельчения), отражающий степень

увеличения дисперсности сырья, оценивают отношением диаметра наиболее крупных кусков до измельчения ($D_{кр.}$) к диаметру наиболее крупных кусков после измельчения ($d_{кр.}$):

$$n = \frac{D_{кр.}}{d_{кр.}}$$

Требования к измельчению сырья.

- Сохранение состава и фармакологических свойств лекарственных веществ.
- Экономичность процесса измельчения (наименьшие затраты энергии и минимальные потери материала).
- Достижение требуемых размеров измельчённого сырья.

Измельчительные устройства

Траво- и корнерезки

Это оборудование используют для грубого измельчения сырья (рис. 4-2). Хрупкие материалы предварительно смачивают для уменьшения хрупкости, а после измельчения (при необходимости) высушивают. На корнерезках обычно измельчают растительный материал, содержащий большое количество слизи.

- Нож совершает возвратно-поступательные движения, степень измельчённости сырья зависит от скорости подачи сырья и движения ножа.
- Производительность корнерезки (G , кг/ч) определяют по формуле:

$$G = 3600 \cdot \gamma \cdot F \cdot v,$$

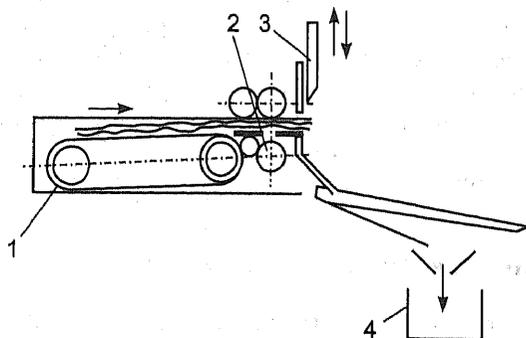


Рис. 4-2. Схема траво- и корнерезки. 1 — ленточный транспортер; 2 — рифлёные валки; 3 — нож; 4 — бункер.

где γ — насыпная масса растительного материала, кг/м³; F — площадь поперечного сечения слоя растительного материала, м²; v — средняя скорость движения транспортера, м/с.

Валки

Хрупкий материал (например, плоды шиповника, рожки спорыньи) измельчают на валках (рис. 4-3). При их применении образуется меньше пыли.

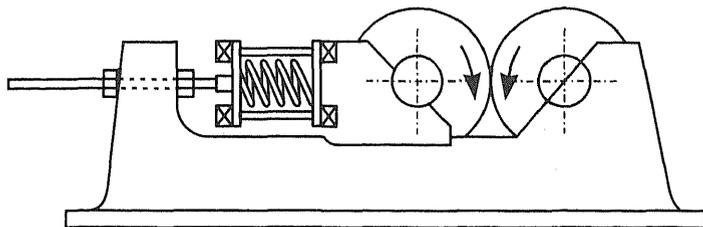


Рис. 4-3. Схема валков.

- Величиной щели валков регулируют степень измельчения сырья. Валки с рифлёными поверхностями служат для предварительного измельчения материала. С помощью гладких валков измельчают материалы с величиной кусков в 20–22 раза, а на рифлёных — в 5–10 раз меньше диаметра вала. Для мелкого измельчения часто используют многопарные валки.
- Производительность валков (G , т/ч) определяют по формуле:

$$G = 3600 \cdot v \cdot l \cdot S \cdot \gamma \cdot \varphi,$$

где v — окружная скорость вала, м/с; l — длина вала, м; γ — насыпная масса материала, т/м³; S — зазор между валками, м; φ — коэффициент заполнения щели дробилки (0,3–0,5).

Мельница «Эксцельсиор»

Мельницу «Эксцельсиор» (рис. 4-4) используют для измельчения корней, коры, листьев. Это ударно-центробежная мельница типа дисмембратора, состоящая из двух дисков — неподвижного и вращающегося со скоростью 250–300 об/мин. На дисках расположены выступы с заострёнными концами (в виде зубьев), одни входят в зазоры других. Измельчение сырья происходит за счёт удара, растирания, разрезания и разрывания. В зависимости от расстояния между

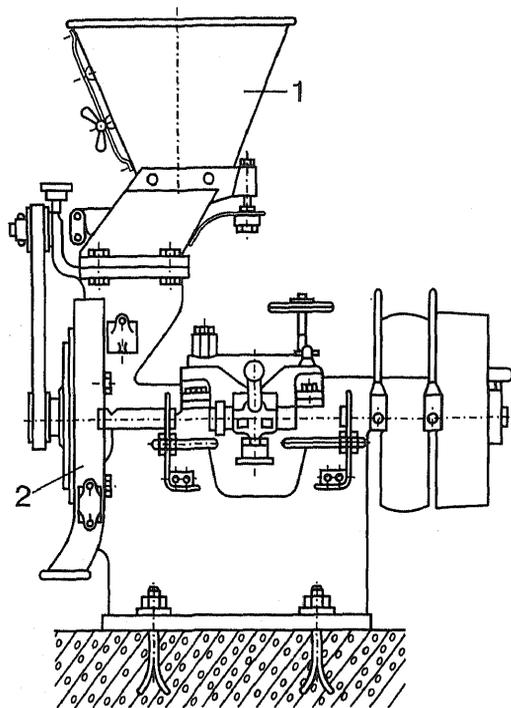


Рис. 4-4. Схема мельницы «Эксцельсиор». 1 — загрузочная воронка; 2 — диски.

дисками получают материал разной крупности. Производительность мельницы равна 50–300 кг/ч. В центре мельницы происходит грубое измельчение, а по мере передвижения к периферии — более тонкое (за счёт центробежной силы).

Исследованиями влияния различных методов измельчения растительного сырья на эффективность процесса экстракции различных веществ, проведёнными в ХНИХФИ, установлено, что измельчение растительного сырья целесообразно проводить на валковых дробилках. В этом случае при экстракции динамическое равновесие по лекарственным веществам в системе твёрдое тело-жидкость наступает в 1,5 раза быстрее, так как при раздавливании сырья происходят разрыв воздухоносных полостей и образование в тканях микротрещин, что приводит к более быстрому проникновению экстрагента в сырьё. Коэффициент массопередачи при экстракции сырья, измельчённого вальцеванием, в 2 раза больше, чем измельчённого обычными методами (например, дроблением или изрезанием).

Чтобы условия экстрагирования растительного сырья характеризовались воспроизводимостью, показатели измельчённого сырья (насыпная масса, фракционный состав, удельная поверхность) должны находиться в допустимых пределах и контролироваться перед экстракцией (постадийный контроль).

В связи с образованием при измельчении растительного материала большого количества пыли, иногда содержащей ядовитые или сильнодействующие вещества, необходимо применять меры по предотвращению её распространения в рабочем помещении (вентиляция, установленная над каждой мельницей для удаления пыли, использование рабочими, контактирующими с пылью, респираторов и спецодежды).

4.3. Технологические свойства измельчённого растительного материала

Для выбора ёмкости оборудования, подбора загрузочных средств, расчёта количества экстрагента и проведения оптимизации процесса экстрагирования необходимо предварительное изучение технологических свойств подготовленного для экстракции измельчённого растительного сырья. К ним относят насыпную плотность (насыпную массу), фракционный состав растительной массы (средний диаметр частиц) и её сыпучесть, пористость слоя, коэффициенты поглощения сырья и образования внутреннего сока, а также (иногда) степень набухания сырья и коэффициент увеличения объёма экстрагента при растворении веществ.

Определение насыпной массы (насыпной плотности)

Насыпная масса измельчённого сырья — масса единицы объёма свободно насыпанного измельчённого сырья, обычно выражаемая в г/см³ или кг/м³. Её определение необходимо для выбора размера экстрактора.

- В мерный, предварительно взвешенный цилиндр на 100 см³ (или откалиброванную взвешенную тару) свободно насыпают измельчённый растительный материал со стандартным уплотнением (сырьё засыпают отдельными порциями при лёгком постукивании по стенке цилиндра или под воздействием вибратора) до метки (постоянного объёма). Затем цилиндр с сырьём или высыпанное сырьё

взвешивают с точностью до 0,01 г. Насыпную массу (H_m , г/см³) вычисляют по формуле:

$$H_m = \frac{M}{V},$$

где M — масса сырья; V — объём сырья.

- По данным литературы, насыпная масса некоторых видов товарного сырья следующая: лист красавки — 0,20 г/см³, трава горичвета — 0,25 г/см³, корень валерианы — 0,30 г/см³, трава спорыша — 0,15 г/см³, листья крапивы — 0,09 г/см³.

Анализ фракционного состава

При экстрагировании растительного материала большое значение имеют характер и крупность измельчения сырья. Измельчение позволяет увеличивать межфазную поверхность растительного материала при экстрагировании. В зависимости от органа растения и его анатомического строения рекомендуют следующую измельчённость сырья:

- листья, цветки, травы — 3–5 мм;
- корни, стебли, кора — 1–3 мм;
- плоды, семена — 0,3–0,5 мм.

Для оценки однородности сырья определяют его фракционный состав с помощью ситового анализа с использованием комплекта фармакопейных сит.

- Для анализа берут 100 г измельчённого материала и просеивают через набор сит. Сначала навеску помещают на самое крупное верхнее сито № 60 (размер отверстий 6 мм), далее расположены сита с уменьшающимся диаметром отверстий: сита №№ 50, 40, 30, 20, 10 и 5. Закрывают комплект сит крышкой и доньшком и встряхивают 5 мин. Затем по очереди освобождают сита, каждое встряхивают над листом гладкой бумаги в течение 1 мин, добавляя отсев на следующее сито. Остаток материала на каждом сите взвешивают с точностью до 0,01 г и выражают массу в % по отношению к навеске. По результатам ситового анализа можно рассчитать средний диаметр частиц по следующей формуле:

$$d_{cp} = \frac{1}{\sum \frac{x_i}{d_i}},$$

где x_i — массовый выход частиц узкой фракции, доля; d_i — средний геометрический диаметр частиц узкой фракции, мм.

$$d_i = \sqrt{d_1 \times d_2},$$

где d_1 и d_2 — размеры отверстий проходного и непроходного сит, мм.

Определение сыпучести

Для определения сыпучести используют виброустройство для снятия сыпучих характеристик марки ВП 12А.

Значение сыпучести (V_c , г/с) при свободном высыпании рассчитывают по формуле:

$$V_c = \frac{M}{\tau},$$

где M — масса навески, г; τ — время высыпания, с (определяют секундомером).

Если применяют вибратор, расчёт проводят по формуле:

$$V_c = \frac{M}{\tau - 20},$$

где M — масса сырья, г; τ — полное время опыта, с; 20 — время утряски, с.

Величину сыпучести используют при расчёте загружающих устройств и определении времени загрузки в экстрактор.

Второй метод определения сыпучести основан на определении угла естественного откоса (ϕ), зависящего от геометрических параметров конуса, образующегося при свободном насыпании материала на ровную поверхность. Угол естественного откоса определяют, насыпая материал в виде конуса на ровную поверхность и определяя угол откоса при помощи визирной линейки и шкалы или транспортира. Чем меньше угол ϕ , тем лучше сыпучесть измельчённого материала. Таким образом, угол естественного откоса служит показателем, определяющим потенциальную сыпучесть материала и характеризующим также форму и размер частиц и когезионные свойства сыпучих материалов. Например, угол естественного откоса измельчённого листа белладонны (красавки) равен 32° , коры крушины — 35° , травы чабреца — 40° , корня солодки — 50° , травы спорыша — 51° .

Определение пористости (порозности) слоя растительного сырья

Пористость слоя — одна из важных характеристик, определяющих его гидродинамическое сопротивление и межфазную эффективную поверхность. Различают пористость внутреннюю (поры внутри частиц

сырья) и внешнюю (объём между частицами сырья в слое). При решении гидродинамических вопросов микропористость частиц не учитывают, так как жидкость движется в основном по каналам между частицами (в свободном объёме слоя). Пористость (порозность) слоя (ε) определяют по формуле:

$$\varepsilon = \frac{V_c - V_m}{V_c} \quad \text{или} \quad \varepsilon = \frac{V_c - V_m}{V_c} \times 100\%,$$

где V_c — объём слоя, м³; V_m — объём, занятый частицами материала, м³.

Свободный объём можно также определить, исходя из насыпной плотности и плотности материала по формуле:

$$V_c = \frac{G}{\gamma_n}; \quad V_m = \frac{G}{\gamma_m},$$

где G — масса материала, в кг; γ_n — насыпная плотность сырья, кг/м³; γ_m — плотность материала (кажущаяся плотность), кг/м³.

Следовательно, свободный объём равен:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\gamma_n}{\gamma_m} = \frac{\gamma_m - \gamma_n}{\gamma_m}.$$

Объём, занимаемый частицами материала, можно определить по вытесненному объёму жидкости (ртути, вазелинового масла, керосина и др.) при погружении навески в мерный цилиндр. Указанные жидкости не будут заполнять микропоры.

Набухаемость сырья

При расчёте необходимого количества экстрагента для получения настоек или жидких экстрактов и выборе коэффициента заполнения экстракторов следует учитывать количество жидкой фазы, остающейся в растительном материале за счёт его набухания, и увеличение объёма набухшего сырья. По ГФ XI (вып. 2, с. 147) при изготовлении настоев и отваров определяют коэффициент водопоглощения — количество жидкости, удерживаемой 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

Аналогичным образом определяют массу или объём экстрагента, поглощаемый единицей растительного сырья. С этой целью 10 г растительного сырья заливают отмеренным количеством экстрагента (100 мл) и оставляют на 3 ч. Затем сливают свободный экстрагент в мерный цилиндр и определяют его объём, а увлажнённый раститель-

ный материал взвешивают. Рассчитывают количество экстрагента, поглощённого единицей массы растительного сырья, и устанавливают увеличение объёма растительного сырья.

Далее можно определить пористость (порозность) слоя набухшего растительного сырья. С этой целью набухший материал помещают в сетку, укреплённую на стержне, и опускают в строго отмеренный объём жидкой фазы. При дальнейших расчётах учитывают объём жидкости, вытесняемой сеткой со стержнем ($V_{ст}$), определённый ранее. Набухший материал заливают отмеренным объёмом экстрагента ($V_{в}$). После погружения в экстрагент сетки с набухшим материалом фиксируют объём жидкости с набухшим материалом (V). Объём набухших частиц (в m^3) будет равен: $V_n = V - V_{в} - V_{ст}$.

Объём пор в набухшем материале можно определить при заливе в мерном цилиндре слоя набухшего материала отмеренным количеством жидкой фазы ($V_{ж}$) при постукивании о стенки цилиндра для вытеснения пузырьков воздуха. За счёт заполнения каналов пор общий объём (V_0) будет меньше, чем суммарный объём жидкости и материала: $V_{пор} = V_n + V_{ж} - V_0$. Таким образом можно рассчитать пористость слоя набухшего материала в процентах.

- Коэффициент поглощения сырья (K) рекомендовано определять по формуле:

$$K = \frac{m}{m_0},$$

где m — масса сырья после набухания, г; m_0 — навеска сырья, г.

- Степень набухания (α) определяют по формуле:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

где m — масса сырья после набухания, г; m_0 — навеска сырья, г.

4.4. Настойки (*Tincturae*)

Настойки представляют собой прозрачные, разбавленные, окрашенные жидкие спиртовые и спирто-водные извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента (ГФ XI). Настойки — разбавленные по сравнению с экстрактами извлечения.

Из одной части растительного сырья по массе получают пять (если лекарственные вещества несильнодействующие) или десять [если лекарственные вещества ядовитые или сильнодействующие (вещества

списка А и Б)] объёмных частей настойки. Для отдельных настоек в соответствующих ФС предусмотрено другое соотношение исходного растительного сырья и готовой настойки. В настойках количество действующих веществ (алкалоидов, гликозидов и др.) определяют химическими или инструментальными методами.

4.4.1. Технология настоек

Технологическая схема производства настойки представлена на рис. 4-5.

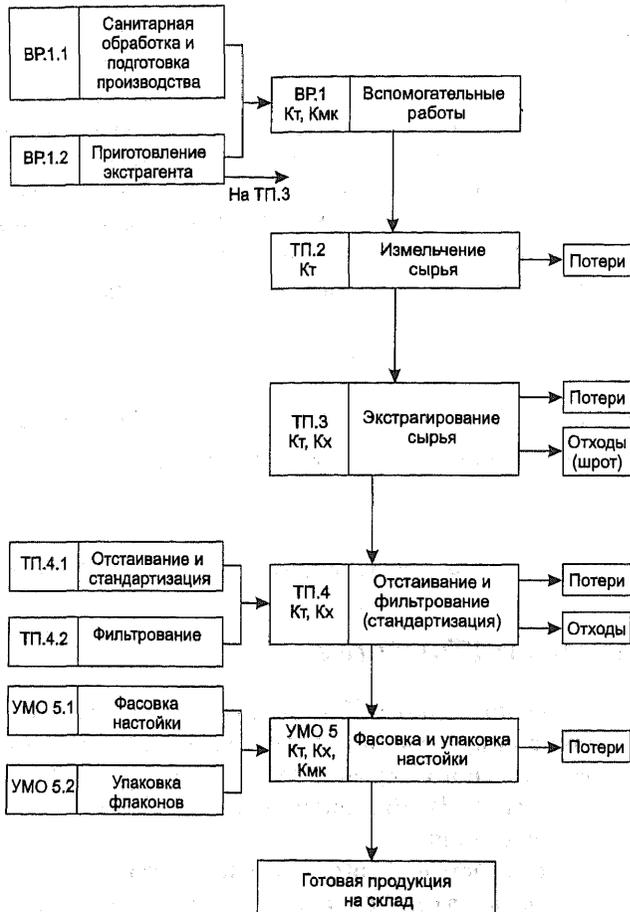


Рис. 4-5. Технологическая схема производства настойки.

Аппаратурная схема производства настоек приведена на рис. 4-6.

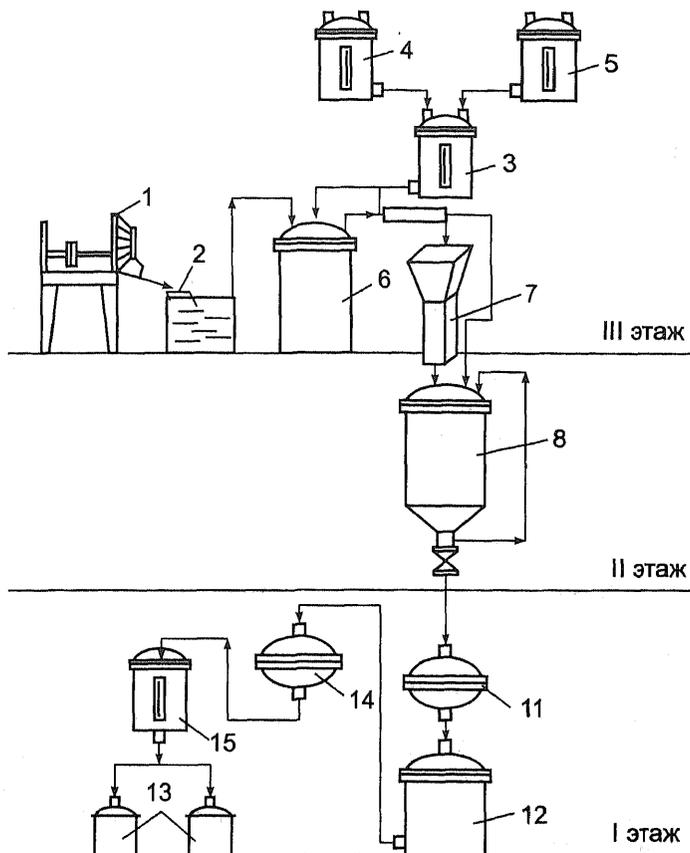


Рис. 4-6. Аппаратурная схема производства настоек. 1 — измельчитель сырья; 2 — приёмник измельчённого сырья; 3 — мерник-смеситель; 4 — мерник спирта-ректификата; 5 — мерник воды очищенной; 6 — ёмкость для намачивания сырья; 7 — бункер для загрузки сырья; 8 — экстрактор (перколятор); 11 — фильтр; 12 — отстойник; 13 — бутылки; 14 — фильтр; 15 — дозатор.

ВР.1.1. Санитарная обработка и подготовка производства

При осуществлении ТП в производстве фитопрепаратов соблюдение правил производственной и личной гигиены обслуживающего персонала должно обеспечить выпуск высококачественного готового

продукта, охрану здоровья работающего персонала, безопасные условия труда, исключить микробное обсеменение препарата во время производства, хранения и транспортирования.

Приготовление дезинфицирующих растворов

Дезинфицирующие растворы применяют для обработки рук персонала, оборудования, поверхностей (рабочих столов, подоконников, стен, полов и т.д.). Растворы готовят в специально отведённом помещении и затем фильтруют во избежание попадания механических включений. Бутыль с дезинфицирующим раствором хранят в специально отведённом, закрывающемся помещении. В качестве дезинфицирующих растворов применяют 76–80% раствор спирта этилового, растворы перекиси водорода (1–6%) с 0,5% моющего средства, раствор хлоргексидина биглюконата (гигбитана). Дезинфицирующие растворы рекомендовано менять еженедельно во избежание появления устойчивых штаммов микроорганизмов.

Подготовка персонала

В соответствии с инструкцией МУ 64-09-001-2002 «Производство лекарственных средств. Персонал фармацевтических предприятий. Основные требования» персонал должен быть одет в технологическую одежду (халат, куртку и брюки или комбинезон, шапочку или косынку, полностью закрывающую волосы), необходим респиратор или маска из бязи отбелённой, перчатки резиновые или хлопчатобумажные, обувь или бахилы. В гардеробе верхней одежды персонал снимает уличную одежду, обувь, надевает тапочки и переходит в гардероб технологической одежды. Личные вещи персонал размещает в индивидуальных шкафчиках. Технологическую одежду хранят в отдельных шкафах или на вешалках. Надев технологическую одежду, персонал обязан провести обработку рук. Не реже 1 раза в год проводятся инструктаж по правилам личной гигиены и медицинское обследование персонала.

Подготовка производственных помещений

Производственные помещения должны отвечать требованиям инструкции РДИ 64-30-84 «Требования по предупреждению микробной загрязнённости продукции в процессе производства нестерильных лекарственных средств на предприятиях и организациях химико-

фармацевтической промышленности». Вход в производственные помещения лиц, не имеющих отношения к ТП, строго ограничен. Ограничено перемещение персонала без производственной необходимости. В производственных помещениях запрещаются курение и приём пищи. Ежедневно после чистки оборудования и складирования остатков сырья полы и (при необходимости) стены моют одним из дезинфицирующих растворов. Уборочный материал и инвентарь хранят в специальном шкафу. Все ёмкости и инвентарь должны быть маркированы несмываемой надписью «Стены», «Пол» и т.д.

Подготовка оборудования

Перед началом работы мастер смены (или технолог, или бригадир) проверяет готовность оборудования к работе: отсутствие остатков сырья и полупродуктов, чистоту рабочих частей, исправность пускателей и наличие этикетки с указанием наименования, серии, даты, выпуска, фамилии и инициалов оператора.

По окончании работы оператор (или уборщик) производит полную уборку оборудования согласно стандартной инструкции и прикрепляет этикетку с указанием наименования оборудования, текста «машина очищена», даты, фамилии и инициалов оператора и мастера, принявшего чистую машину (оборудование, весы и т.п.).

Используемое в производстве оборудование, промежуточную тару и инвентарь необходимо периодически подвергать мойке, чистке, дезинфекции 0,5–1% раствором перекиси водорода с 0,5% моющего раствора с последующей промывкой горячей водой.

После удаления остатков продукта внутреннюю поверхность аппаратов, трубопроводов, шланги, промежуточную и вспомогательную тару тщательно промывают водой, нагретой до 60–70 °С.

По окончании дезинфицирующей обработки всё оборудование 2–3 раза споласкивают очищенной водой до полной нейтральной реакции и высушивают пуском пара в рубашку аппарата.

Пуск в эксплуатацию оборудования, аппаратуры после ремонта и реконструкции разрешает только технолог после их мытья, дезинфекции и осмотра.

Технологи, связанные с основным производством, хранением и обеспечением производства сырьём и материалами, несут ответственность и осуществляют постоянный контроль за соблюдением требований личной гигиены персонала и санитарным состоянием помещений.

ВР.1.2. Приготовление экстрагента

Для проведения процесса экстрагирования сначала готовят экстрагент, состоящий из смеси спирта и воды. Концентрация спирта зависит от природы действующих веществ, содержащихся в растительном сырье.

- Если в составе сырья содержатся дубильные вещества или соли алкалоидов, в качестве экстрагента обычно используют 40% этиловый спирт (соли алкалоидов лучше растворяются в разбавленном спирте).
- При наличии в сырье гликозидов используют 70% этиловый спирт. Вместе с гликозидами в сырье содержатся ферменты, способные катализировать гидролиз гликозидов. Ферменты не растворимы в спирте, 70% спирт позволяет их изолировать.
- При наличии в сырье эфирных масел применяют концентрированный (90–95%) этиловый спирт, имеющий большую ёмкость по растворению эфирных масел.

Расчётное количество спирта-ректификата из мерника (4) (см. рис. 4-6) загружают в мерник-смеситель (3) и затем добавляют расчётное количество очищенной воды из мерника (5), в результате разности плотностей происходит самопроизвольное перемешивание растворителей. Для более быстрого и равномерного смешения применяют мерники-смесители с мешалками. В связи с тем, что измельчённое растительное сырьё набухает, объём экстрагента для настоек, получаемых в соотношении 1:5, составляет 7–8 об.ч., а для настоек, получаемых в соотношении 1:10, — 12–13 об.ч.

ТП.2. Измельчение сырья

Измельчение растительного материала осуществляется в измельчителе (1) до различной крупности частиц на различных мельницах. Измельчённую массу сырья (2) не подвергают просеиванию, так как действующие вещества в мякоти и прожилках листьев, стеблях и других органах растения распределены неравномерно. Поэтому в экстракторы (8) загружают после смачивания в ёмкости (6) или послойно всю измельчённую массу сырья, состоящую из частиц различных размеров.

ТП.3. Экстрагирование сырья

Поскольку настойки по существу — разбавленные извлечения, экстрагирование сырья осуществляют методами мацерации и перколяции. Для выбора технологического режима исследуют кинетику

экстрагирования растительного материала и определяют время установления динамического равновесия в системе твёрдое вещество-жидкость по действующим веществам. Исходя из полученных результатов, подбирают режим настаивания и скорость вытеснения извлечения экстрагентом (если используют метод перколяции). Иногда применяют различные способы интенсификации процесса экстрагирования (вибрацию, пульсацию, циркуляцию экстрагента и т.д.). Извлечение из сырья получают в соотношении 1 (масс):5 (об.ч.) или 1 (масс):10 (об.ч.), т.е. готовят разбавленные вытяжки.

ТП.4. Отстаивание и фильтрация

Извлечения, полученные при экстрагировании сырья, отстаивают в отстойнике (12) при 8–10 °С в течение регламентированного в НД времени. Низкая температура в помещении способствует уменьшению растворимости балластных веществ (белков, слизи и др.) и их осаждению. В период отстаивания осуществляют постадийный контроль полученных вытяжек на содержание действующих веществ или сухого остатка, концентрацию спирта и (при необходимости) корректируют эти показатели.

После отстаивания извлечение фильтруют через фильтр (14). Часто фильтрацию сочетают с декантацией, т.е. сливают сверху с помощью вакуума или путём сифонирования с фильтром-грибком осветлённую вытяжку, а затем вытяжку с осадком фильтруют (обычно через друк-фильтр под давлением инертного газа). Полученное извлечение подвергают постадийному контролю.

УМО.5. Фасовка и упаковка

Изготовленную настойку расфасовывают дозатором (15) во флаконы различной ёмкости (13) в соответствии с НД и осуществляют их упаковку.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ НАСТОЕК РАСТВОРЕНИЕМ ЭКСТРАКТОВ идентично процессу изготовления спиртовых растворов. Экстракты сухие или густые в определённом соотношении растворяют в спирте соответствующей концентрации. Полученный раствор отстаивают при температуре не выше 8 °С, фильтруют и доводят растворителем до нормы.

СЛОЖНЫЕ НАСТОЙКИ получают, как и простые, методами перколяции или растворения. При изготовлении настоек из нескольких видов растений сырьё предварительно измельчают, а затем смешивают в

рассчитанных количествах для получения равномерной смеси. Далее сырьё замачивают в отдельном аппарате или загружают послойно в экстрактор, настаивают и подвергают перколяции описанным ранее методом.

4.4.2. Пути интенсификации производства настоек

Интенсификация производства настоек сводится преимущественно к ускорению процесса экстрагирования растительного сырья. Предложено много методов интенсификации процесса экстрагирования при производстве настоек. Рассмотрим некоторые из них.

1. Вихревая экстракция. Чехословацкие учёные М. Мелихар, В. Ружек, И. Солих предложили получение настоек методом вихревой (турбулентной) экстракции. Метод основан на вихревом перемешивании сырья с экстрагентом в аппарате с крестообразной пропеллерной многолопастной мешалкой, вращающейся со скоростью 8000–13000 об/мин. Благодаря тому, что лопасти пропеллерной мешалки имеют постепенно меняющийся уклон по длине радиуса (от 0 до 90° на конце лопасти), частицы от них отталкиваются по всем направлениям, возникают встречные и перекрёстные потоки, что способствует интенсивному перемешиванию и отпрессовыванию частиц сырья при встречных потоках. Скорость диффузии и растворимость возрастают в несколько раз, одновременно происходит измельчение (дробление) сырья, и весь процесс извлечения до установления динамического равновесия продолжается 7–10 мин. В результате трения при интенсивном перемешивании смеси повышается её температура, что способствует процессу экстракции. Температуру смеси (t) можно определить по уравнению:

$$t = t_v + K \times (1 - e^{-k\tau}),$$

где t_v — начальная температура смеси; τ — время процесса (ч); K — коэффициент, зависящий от числа оборотов; k — коэффициент, зависящий от количества экстрагируемого сырья (параметров среды, слоя и др.).

- Для поддержания определённой температуры применяют автоматические регуляторы. За 15 мин экстракции температура смеси повышается до 50–52 °С. Однако в результате интенсивного перемешивания и измельчения сырья вытяжки получаются мутными, поэтому необходимо их более длительное отстаивание (в течение 3 дней).

- В СПХФА изучен процесс вихревой экстракции при скорости вращения мешалки 5000 об/мин. Исследована кинетика экстрагирования действующих веществ из различных органов растений. Установлено, что при интенсивном перемешивании процесс экстрагирования описывается кинетическим уравнением первого порядка. Коэффициент экстракции определяли из уравнения:

$$K = \frac{2,3}{\tau} \times \lg \frac{G_n}{G_\tau},$$

где τ — время экстрагирования (мин); G_n — начальная концентрация действующего вещества; G_τ — концентрация действующих веществ ко времени τ .

- Установлено, что основное влияние на скорость экстракции лекарственных веществ оказывает анатомическая структура растительного сырья, а не природа экстрагируемых веществ, имеющих близкую молекулярную массу. Определённые коэффициенты экстракции приведены в табл. 4-3. Анализ действующих веществ проводили в соответствии с нормативно-технической документацией. Как видно из таблицы, коэффициенты экстракции дубильных веществ из корней лапчатки и травы зверобоя различаются. В то же время эти показатели для корней и корневищ валерианы и корней лапчатки близки так же, как и для всех трав и листьев, независимо от того, содержат ли они гликозиды, алкалоиды или дубильные вещества.

Таблица 4-3. Зависимость коэффициента экстракции от вида сырья и природы экстрагируемых веществ

Вид сырья	Действующие вещества	Среднее значение коэффициента экстракции
Корни и корневища валерианы	Комплекс экстрактивных веществ	0,051
Корни и корневища лапчатки	Дубильные вещества	0,057
Трава полыни	Экстрактивные вещества	0,070
Трава зверобоя	Дубильные вещества	0,112
Лист красавки	Тропановые алкалоиды	0,118
Лист ландыша	Карденолиды	0,110
Семена чилибухи	Алкалоиды, производные индола	0,018

2. Применение вибраторов. Для ускорения процесса экстракции при производстве настоек методами перколяции и мацерации (как и при производстве других фитопрепаратов) применяли электромагнитный вибратор (рис. 4-7), предложенный Л.С. Казарновским и С.М. Коганом. Переменное магнитное поле, созданное электромагнитами (1), вызывает вибрацию якоря (2), усиливающуюся при помощи пружинных амортизаторов. Колебания якоря передаются вибрационной головке (3), конструктивно выполненной в виде тарелок (4), насаженных на шток, свободно перемещающийся в нижнем основании кожуха (5). Обмотки электромагнитов охлаждаются при помощи вентиляторов (6), вентиляционных отверстий в верхнем основании (7) и в оформленном кожухе аппарата. Аппарат приводится в действие автоматической схемой управления: каждая пара обмоток

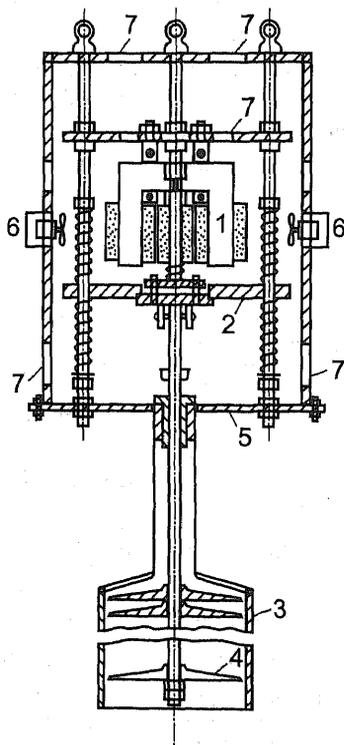


Рис. 4-7. Электромагнитный вибратор. 1 — электромагнит; 2 — якорь; 3 — вибрационная головка; 4 — тарелки; 5 — нижнее основание кожуха; 6 — вентиляторы; 7 — отверстия.

электромагнита включается в работу на установленное по технологическому режиму время через электрочасы и электромагнитные рубильники с одновременным включением двух маломощных вентиляторов для принудительного охлаждения обмоток электромагнитов.

- Опыты по сравнительному получению настоек вибрационным методом и методом перколяции были проведены на полузаводских установках (частота колебаний 35–50 Гц, амплитуда 0,5–1 мм). Установлено, что при применении вибрации целесообразно получать настойки из мягкого растительного материала (цветков, трав, листьев), поскольку процесс установления динамического равновесия в системе сокращается до 1,5–2 ч.
- Наибольший эффект может быть достигнут при применении электромагнитного вибратора на шнековых установках для непрерывной противоточной экстракции (рис. 4-8). Растительное сырьё загружают в бункер (1), откуда небольшими порциями дозатором (2) оно сбрасывается на подающий шнек (3), переносящий его в рабочую камеру (4), в которую погружена головка вибратора. Вибрация от головки передаётся экстрагирующей жидкости, подаваемой в рабочую камеру через трубу (5). В результате высокого звукового давления экстрагент активно проникает в клетки сырья, достигает-

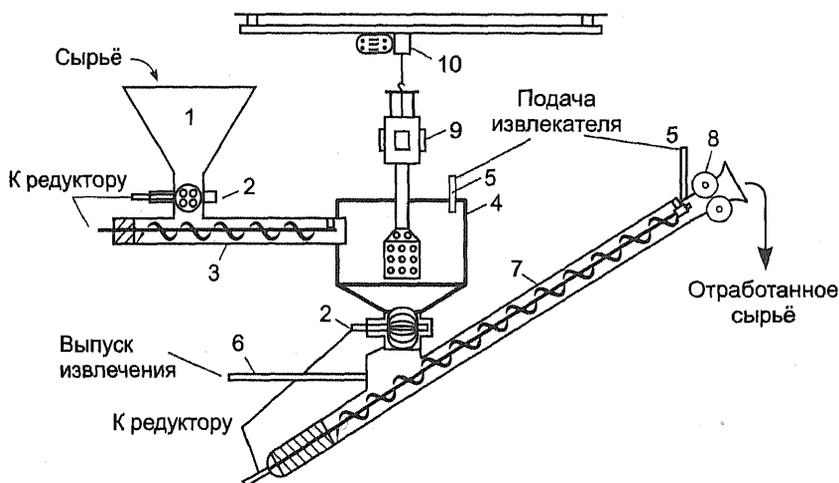


Рис. 4-8. Схема установки для экстракции. 1 — загрузочный бункер; 2 — дозаторы; 3 — подающий шнек; 4 — рабочая камера; 5 — подающая труба; 6 — отводящая труба; 7 — приёмный шнек; 8 — валки; 9 — электромагнитный вибратор; 10 — подъёмник.

ся интенсивное извлечение экстрактивных веществ. По истечении соответствующего определённого виду сырья времени обработки отработанный материал и вытяжка при помощи дозатора (2) переводятся в приёмную камеру, откуда извлечение откачивают через отводящую трубу (6), а отработанное сырьё выводят по приёмному шнеку (7). Для полноты извлечения и доведения вытяжки до требуемого объёма отработанное сырьё дополнительно промывают во время движения по шнеку свежим экстрагентом, подаваемым противотоком по трубе (5), а затем отжимают валками (8). Электромагнитный вибратор предложенной конструкции удобно применять для ускорения процесса экстракции на эксплуатируемой в настоящее время аппаратуре, так как количество и размеры тарелок, насаживаемых на шток, можно менять в зависимости от габаритов экстракторов, и один вибратор может последовательно обслуживать несколько аппаратов.

3. Использование ультразвука значительно ускоряет процесс экстракции растительного материала. Ультразвуковые волны получают при помощи генераторов. Наиболее часто применяют магнитострикционные и пьезоэлектрические преобразователи. Действие первых основано на явлении магнитострикции (колебания ферромагнитных материалов в переменном магнитном поле), открытом английским физиком Джоулем (1847). Магнитострикционные генераторы используют для получения ультразвука относительно малой частоты (20 000–100 000 Гц) и большой интенсивности. Действие пьезоэлектрических генераторов ультразвука базируется на эффекте, открытом в 1880 г. французскими физиками братьями Кюри в кристаллах кварца. Пьезоэлектрический эффект основан на изменении (колебании) размеров некоторых кристаллов (кварца, сегнетовой соли и др.) в переменном электрическом поле. Такого типа генераторы используют для получения ультразвуковых колебаний высокой частоты (100 000–500 000 Гц и более).

Ускорение процесса экстракции под влиянием ультразвуковой энергии связано со следующими причинами.

- Расширение границ фаз (их поверхности) за счёт дисперсии сцепленных частиц.
- Частичное разрушение клеток растительного материала.
- Создание максимальной разности концентраций вследствие интенсивного перемешивания и многократного отпрессовывания сырья. (Конвективная диффузия происходит не только в слое экстрагента, но и внутри клеток растительного материала.)
- Влияние теплового эффекта (возможно).

При озвучивании экстрагируемой массы в ней возникают явления кавитации (в среде образуются пустоты).

- Ультразвуковые волны оказывают собственное давление на жидкость, которое по направлению может совпадать и противодействовать гидростатическому давлению. Жидкости весьма устойчивы на сжатие и очень чувствительны к растягивающим усилиям. В момент разрежения в жидкостях образуется множество разрывов, например у стенок аппарата, поверхности твёрдых частиц, вблизи пузырьков газа. В результате разрывов в толще жидкости появляются мелкие полости (кавитационные пузырьки), заполненные мельчайшими капельками жидкости, оторвавшимися от поверхности, парами жидкости, диффундирующими газами, растворёнными в жидкости. В следующий полупериод (момент сжатия) полости «схлопываются». При быстром «схлопывании» пустот происходит концентрация кинетической энергии сталкивающихся масс жидкости в очень небольшом объёме, вследствие чего в нём повышается давление (до сотен и тысяч атмосфер), что приводит к механическому разрушению тел, находящихся вблизи места «схлопывания», и интенсивному перемешиванию. При большой частоте ультразвуковых колебаний возможно не только механическое разрушение твёрдых тел, но и нарушение структуры растворимых химических веществ.
- Кроме механического действия, кавитация может вызвать химические превращения веществ. Согласно гипотезе Я.И. Френкеля, химическое действие ультразвука вызвано возникновением электрических разрядов в кавитационных пузырьках. При сжатии пузырьков электрическое напряжение возрастает, между стенками пузырьков и капельками, находящимися внутри них, возникают разряды — основная причина химического действия ультразвука (предположительно). Поэтому под действием интенсивных ультразвуковых колебаний в воде и других растворителях могут протекать процессы окисления и восстановления.
 - Влияние ультразвука на процесс экстрагирования при получении настоек было изучено в Харьковском фармацевтическом институте Л.А. Шинянским и Л.С. Казарновским. С помощью ультразвука ими были получены и проанализированы настойки наперстянки, красавки, чилибухи, валерианы и плодов шиповника. Сырьё загружали в сосуд без предварительного намачивания и заливали извлекателем (в соотношениях 1:5 и 1:10 для несильнодействующих и для сильнодействующих настоек соответственно) и озвучивали. После озвучивания извлечение сливали, сырьё

промывали тем же извлекателем, извлечение доводили до необходимого объёма и отстаивали. Было установлено, что для достижения необходимого эффекта оптимальна частота ультразвуковых колебаний 480–500 кГц (480 000–500 000 колебаний в с) при интенсивности 20 Вт/см² и длительности 15 мин. Процесс отстаивания после озвучивания значительно сокращается, возможно, в связи с коагуляцией балластных веществ под действием ультразвука. По мнению авторов, возможна замена водно-спиртовых смесей при экстракции под действием ультразвука водными, если после стандартизации, расфасовки и укупорки в мелкую тару их повторно подвергнуть озвучиванию при указанном выше режиме в течение 10–11 мин с целью стерилизации.

4. Применение роторно-пульсационного аппарата (РПА). Процесс экстрагирования растительного сырья на РПА (рис. 4-9) был изучен в ЛХФИ М.А. Балабудкиным. По конструкции РПА похожи на дисмембраторы. За счёт интенсивного перемешивания, измельчения сырья, пульсации и отпрессовывания частичек тканей достигается значительная интенсификация процесса экстрагирования. Применение РПА эффективно при производстве настоек календулы и валерианы, а также экстрагировании танина из листьев скумпии. Однако при экстракции в РПА происходит значитель-

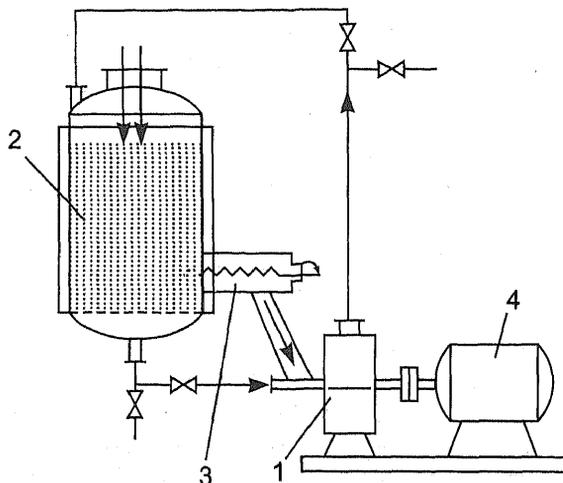


Рис. 4-9. Устройство установки с РПА. 1 — РПА; 2 — экстрактор; 3 — питатель шнековый; 4 — двигатель.

ное измельчение сырья, и в вытяжку переходит большое количество балластных веществ за счёт процесса вымывания, что затрудняет её отстаивание.

4.4.3. Анализ настоек (стандартизация)

Настойки, выпускаемые производством, анализируют согласно требованиям ГФ или ТУ, ФС, ФСП. Если в настойках содержатся такие лекарственные вещества, как алкалоиды, гликозиды, дубильные вещества, кислоты и другие, их содержание определяют количественно и доводят до требуемой нормы. При невозможности количественного определения лекарственных веществ настойки стандартизируют по количеству сухого остатка. Проверяют также микробиологическую чистоту настоек.

Настойки должны сохранять вкус и запах сырья, из которого они приготовлены, и быть прозрачными. Плотность настоек колеблется от 0,805 до 0,980 г/см³. В настойках определяют содержание действующих веществ по методикам, указанным в частных статьях, содержание спирта (ГФ XI, вып. 1, с. 26), плотность (ГФ XI, вып. 1, с. 24), содержание сухого остатка и тяжёлых металлов (ГФ XI, вып. 2, с. 148).

Определение тяжёлых металлов. 5 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, сухой остаток осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят фильтрат до 100 мл. 10 мл полученного раствора не должно содержать тяжёлых металлов более, чем 10 мл эталонного раствора, т.е. не более 0,001% в препарате (ГФ XI, вып. 2, с. 165).

Определение сухого остатка. 5 мл настойки помещают во взвешенный бюкс высотой 2–3 см и диаметром 5–7 см, выпаривают на водяной бане досуха и сушат в течение 2 ч при температуре $102,5 \pm 2,5$ °С, затем охлаждают в эксикаторе в течение 30 мин и взвешивают. Содержание сухого остатка выражают в массо-объёмных процентах (ГФ XI, вып. 2, с. 149).

Количественное определение спирта осуществляют методами отгонки спирта и по температуре кипения настойки.

- **Метод отгонки спирта** основан на его отгонке из круглодонной колбы вместимостью 200–250 мл (ГФ XI, вып. 1, с. 26). Количество настойки, используемой для анализа, зависит от предположительной концентрации спирта в экстрагенте. При концентрации до 20%

количество настойки равно 75 мл, 20–50% — 50 мл, 50% и выше — 25 мл. Отмеренное количество настойки доводят водой до 75 мл и проводят отгонку на установке с холодильником Либиха в мерную колбу ёмкостью 50 мл. (В указанных условиях спирт полностью отгоняется.) Для равномерного кипения в колбу с жидкостью добавляют капилляры, пемзу или кусочки прокалённого фарфора. Если жидкость при перегонке сильно пенится, добавляют фосфорную или серную кислоту (2–3 мл), хлорид кальция, парафин или воск (2–3 г). Доводят температуру отгона до 20 °С и добавляют воду до метки. Плотность отгона определяют пикнометром, по алкоголетрическим таблицам находят содержание спирта в процентах по объёму. Содержание спирта в настойке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50a}{b},$$

где 50 — объём отгона, мл; a — содержание спирта в отгоне, % (об.); b — объём настойки, используемый для анализа, мл.

— Если в настойке содержится эфир, эфирные масла, хлороформ или камфора, их перед отгонкой удаляют. С этой целью к отмеренной настойке в делительной воронке добавляют равный объём насыщенного раствора натрия хлорида и такой же объём петролейного эфира (температура кипения 40–50 °С). Смесь взбалтывают в течение 2–3 мин. После разделения водный слой сливают, обработку повторяют половинным количеством петролейного эфира. Объединённые эфирные вытяжки обрабатывают половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида. Все спиртоводные вытяжки объединяют и заливают в колбу для отгона, в течение 30 с продувают через жидкость воздух для удаления следов эфира и осуществляют отгонку. При наличии летучих кислот и щёлочей их нейтрализуют щёлочами или кислотами (фосфорной и серной).

• **Определение температуры кипения настойки в приборе (ГФ XI, вып. 1, с. 27) с термометром с ценой деления 0,1° и пределами шкалы от 50 до 100 °С.** Полученный при определении температуры кипения результат приводят к нормальному давлению: при давлении ниже 760 мм рт.ст. поправку 0,04° на 1 мм прибавляют к установленной температуре, при давлении выше 760 мм рт.ст. — вычитают. Содержание спирта в настойке определяют по таблице (см. Приложение, табл. 2, ГФ XI, вып. 1, с. 28).

4.4.4. Регенерация (рекуперация) спирта из обработанного растительного материала

В процессе экстракции растительный материал набухает, поглощая от одной до трёх частей извлекателя. Частично извлекатель можно удалить из шрота методом прессования, однако в клетках растительного материала остаётся много извлекателя. Регенерировать спирт также можно обработкой растительного материала водой. Водно-спиртовые извлечения, полученные путём промывания отжатого материала водой, после получения настоек на 70% спирте содержат 10–20% спирта и значительное количество балластных веществ. В этом случае получаются мутные растворы, обладающие запахом летучих веществ растительного материала, портящиеся при хранении (вплоть до загнивания). Средний выход спирта при регенерации указанным методом составляет приблизительно 50% количества спирта, остающегося в шроте.

Наиболее часто регенерацию извлекателя производят методом отгонки путём пропускания через рубашку глухого пара, а затем — при обработке растительного материала острым паром. Для этого используют установку (рис. 4-10), состоящую из перегонного куба (1),

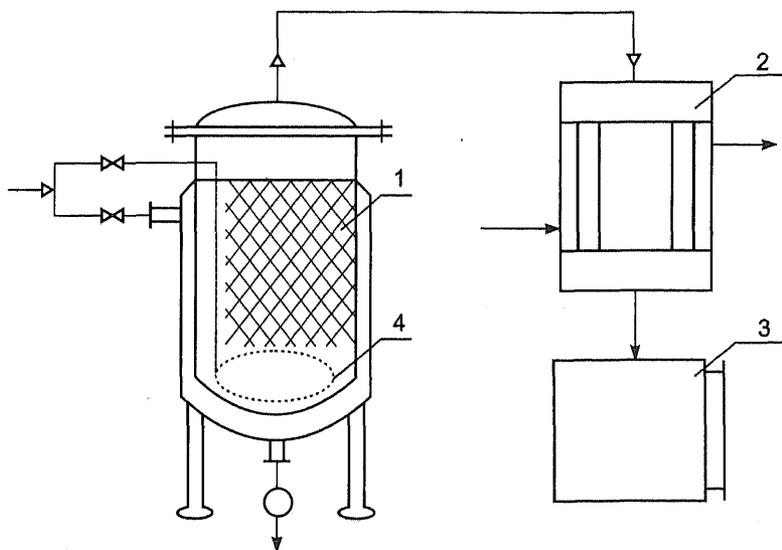


Рис. 4-10. Установка для регенерации экстрагента. 1 — перегонный куб; 2 — холодильник-конденсатор; 3 — приёмник 4 — барбатер.

барбатера (4), конденсатора (2) и приёмника (3). Острый пар подают обычно через барбатер снизу. Отгон спирта, полученный при обработке растительного материала острым паром, представляет собой прозрачную жидкость со слабым запахом. Содержание спирта в нём составляет около 55–65%. Регенерируют таким методом около 90–95 % спирта, остающегося в растительном материале.

Кафедрой процессов и аппаратов СПХФА разработана и внедрена другая схема регенерации спирта из отходов растительного сырья (рис. 4-11).

- В этой установке отходы растительного сырья также загружаются в аппарат (1), но «острый» пар подают сверху вниз без обогрева «глухим» паром. Смесь пара и жидкости из нижней части аппарата поступает в разделительный сосуд (2), откуда пар направляют в ректификационную колонну (3) при высокой концентрации спирта в паре через вентиль (5), а при низкой концентрации — через другой

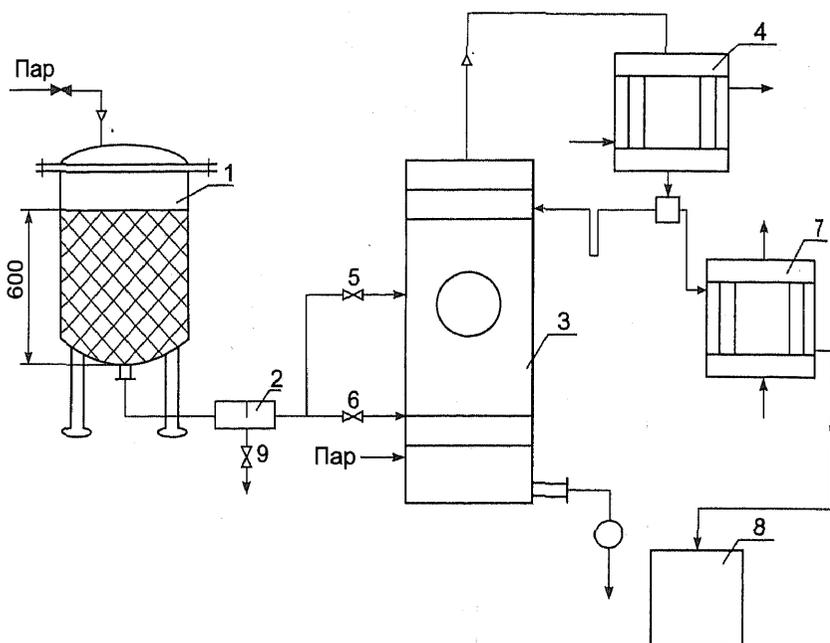


Рис. 4-11. Установка для регенерации экстрагента, разработанная в СПХФА. 1 — перегонный куб; 2 — разделительное устройство; 3 — ректификационная колонна; 4 — дефлегматор; 5, 6 — вентили; 7 — холодильник; 8 — сборник; 9 — вентиль.

вентиль (6), укрепленный спирт конденсируется в дефлегматоре (4), холодильнике (7) и поступает в приёмник (8).

- Новая установка по мощности заменила два аппарата старой конструкции. Жидкая фаза (отжим) из разделительного сосуда содержит лекарственные вещества, поэтому целесообразно отводить её через вентиль (9) в сборник для последующей обработки.
- При высоте слоя обрабатываемого растительного материала около 600 мм требуемое избыточное давление греющего пара должно составлять 0,1–0,15 атм. При этом процесс отгонки за счёт прессования растительного материала ускоряется в 2 раза и более (вместо 7 ч протекает в течение 3 ч), благодаря наличию ректификационной установки получают более концентрированный спирт. Выход его увеличивается на 2–4 % (по сравнению с предыдущим методом). Установку можно использовать и без ректификационной колонны. Регенерацию ценных растворителей из отходов после экстракции можно производить в тех же экстракторах. Отгонка растворителя непосредственно из экстракторов имеет преимущества, поскольку перегрузка сырья связана с большими затратами труда, потерями растворителей вследствие их частичного испарения и загрязнением воздуха помещения парами растворителя, что исключено при регенерации спирта непосредственно из экстракторов. Однако вследствие большей высоты слоя растительного материала, его большего сопротивления и конденсации пара в слое (при отсутствии обогревательных рубашек) увеличивается длительность отгонки.
- При подаче острого водяного пара в подобные установки снизу вверх для уменьшения количества конденсата в слое отходов экстракторы снабжают греющими рубашками или применяют пар с температурой 170–240 °С.
- Отгонку извлекателей непосредственно из экстракторов можно производить и при подаче острого пара сверху на слой материала, но с использованием пара с избыточным давлением 0,4 атм. (Слой растительного материала выдерживает указанное давление без изменения структуры.) В этом случае можно применять экстракторы без рубашек, длительность отгонки будет приблизительно равна 10 ч. Экстракторы обычно не рассчитаны на работу под давлением, поэтому перед их переоборудованием для отгонки обязательны проверка расчётом требуемой толщины стенки и фланцев экстрактора и (при необходимости) их усиление. Кроме того, на фланцевых соединениях следует установить устройства, предохраняющие от

вырыва прокладок. Перед сдачей в эксплуатацию экстракторы должны быть подвергнуты гидравлическому испытанию.

- Время отгонки можно рассчитать по следующей формуле:

$$\tau = \frac{A \times H^2}{\Delta P},$$

где τ — время, ч; A — коэффициент, зависящий от природы сырья (шрота), кгс × ч/м⁴ (например, для травы чернокорки $A = 1,25 \times 10^4$ кгс × ч/м⁴); H — высота слоя отходов в экстракторе, м.

4.4.5. Частная технология настоек

Производство настойки валерианы (*Tinctura Valerianae*)

Настойку готовят из корневищ и корней валерианы лекарственной (*Rhizomata cum radicibus Valerianae*) в соотношении 1:5, экстрагент — 70% спирт.

Характеристика сырья. Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis L.*), семейство валериановые (*Valerianaceae*), — многолетнее травянистое растение с вертикальным коротким корневищем, усаженным многочисленными корнями. Растение распространено по всей территории России (за исключением севера Сибири). Произрастает обычно во влажных местах. Сбор дикорастущей валерианы затруднён, так как она растёт очень разреженно. Поэтому валериану культивируют в средней полосе, получая подземную часть большой массы (общая длина культивированных корней 15–20 см, корневищ — до 5 см, боковых корней — 4–8 см). Заготовку корней и корневищ осуществляют осенью. Выкопанные корни моют, сушат сначала на воздухе, затем в сушилках при температуре не выше 40 °С. Сырьё состоит из вертикальных коротких бугристых корневищ (длиной 1–5 см), густо покрытых со всех сторон многочисленными тонкими цилиндрическими придаточными корнями длиной 4–20 см и диаметром 1–2 мм.

Химический состав. В корнях и корневищах валерианы содержится эфирное масло (около 0,5–2%), изовалериановая кислота. Эфирное масло преобладает в тонких корнях, а изовалериановая кислота — в толстых корневищах. Основная часть эфирного масла — сложный эфир борнеола с изовалериановой кислотой — борнилизовалерианат (бициклические терпеноиды) (рис. 4-12). В масле также содержатся в небольшом количестве эфиры борнеола с уксусной, муравьиной и другими кислотами, терпинеол, пинен, камфен. В свежем корне обнаружены алкалоиды (0,01%) хатинин и валерин. В сырье также

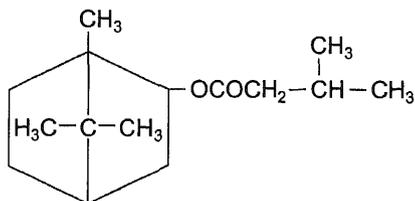


Рис. 4-12. Структурная формула борнилизовалерианата.

обнаружены гликозидные соединения (валерозиды), валепотриаты (0,8–2,5%), дубильные вещества и смолы. В корнях и корневищах содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, составляет не менее 25%, влаги — не более 10%, золы — не более 13%.

Применение. Валериана (от лат. *valere* — быть здоровым) и препараты из неё оказывают успокаивающее (седативное) и спазмолитическое действия. Их применяют при повышенной возбудимости, бессоннице, спазмах гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Промышленный сбор валерианы для госпиталей начали производить ещё при Петре I.

Производство. Для получения 1 т настойки необходимо 222,5 кг измельчённого сырья и 803,3 л этилового спирта в пересчёте на 100%. Аппаратурная схема производства настоек представлена на рис. 4-13.

Процесс изготовления настойки валерианы состоит из следующих стадий.

- Измельчение. Сырьё измельчают до крупности 0,5–1 мм, взвешивают на весах (к4) и направляют в экстрактор (пб).
- Разбавление спирта. Спирт из мерника (м1) и воду из мерника (м2) тщательно смешивают в мернике-смесителе (см³) до получения 70% спирта. Сначала заливают рассчитанное количество спирта-ректификата, затем — воду. В результате разности плотностей происходит их перемешивание.
- Загрузка перколятора. Измельчённое сырьё небольшими порциями засыпают в экстрактор (пб), где тщательно смешивают с 70% спиртом. Смесь оставляют для набухания на 30 мин при комнатной температуре. Из мерника на сырьё заливают 70% спирт до образования «зеркала». Перколятор (пб) плотно закрывают крышкой и оставляют при комнатной температуре на 12 ч.
- Вытеснение. После настаивания кран перколятора открывают с таким расчётом, чтобы за час из него вытекало вытяжки в количестве 1/10–1/15 полезного объёма экстрактора. С этой же скоростью

сверху на сырьё поступает чистый экстрагент. Вытяжку собирают в сборник (м9), а затем взвешивают в сборнике (сб10) на весах (к11). Перколяцию проводят до получения необходимого количества извлечения в соотношении 1:5 (из 1 кг растительного сырья получают 5 л настойки).

- **Отстаивание и стандартизация.** Вытяжку отстаивают при температуре 8 °С в течение 24 ч в отстойнике (о12) и анализируют. Если константы завышены, прибавляют экстрагент. Настойка валерианы представляет собой прозрачную, красно-бурого цвета жидкость с характерным ароматным запахом. Сухой остаток настойки должен составлять не менее 3%, содержание сложных эфиров в пересчёте на этиловый эфир кислоты валереновой — не менее 0,3%, спирта — не менее 65%.
- **Фильтрация и расфасовка.** Настойку процеживают под давлением инертного газа через фильтр-пресс (ф13) и помещают в мерник (м17), из которого она поступает в фасовочную машину (14). Затем её расфасовывают в бутылки, которые сразу закупоривают пробками и колпачками, а на бутылки наклеивают этикетки.

Другие настойки получают аналогичным способом. Различия заключаются в разных концентрациях спирта в экстрагенте и режиме настаивания и вытеснения.

- **Выбор концентрации спирта для экстрагирования** зависит от физико-химических свойств действующих веществ. Если в сырье содержатся алкалоиды, дубильные вещества, хорошо растворимые в воде, используют более разбавленный спирт (обычно 40%), для гликозидных настоек — 70%, а для настоек с эфирными маслами — 90–95% спирт.
- **Время настаивания и скорость вытеснения** зависят от анатомической природы растительного материала. Настойка мяты перечной — единственное исключение, так как её готовят в соотношении 1:20 (экстрагент — 90% спирт) и с добавлением эфирного масла (5%).

Общие сведения о выпускаемых промышленностью настойках приведены в табл. 4-4.

В фармакопеях разных стран приведены разные рекомендации по технологии настоек. Например, румынская и чехословацкая фармакопеи при изготовлении настоек методом перколяции предписывают равномерное увлажнение растительного сырья половинным количеством экстрагента и выдержку его в закрытом аппарате в течение 3–6 ч (итальянская фармакопея — 12 ч, японская — 2 ч, американская — 15 мин, английская и международная — 4 ч). Время отстаивания,

Таблица 4-4. Номенклатура настоек, их действующие вещества и применение

Наименование настойки	Сырьё, концентрация спирта, соотношение сырья и настойки	Действующие вещества	Применение
1	2	3	4
Настойка аралии (<i>T. Araliae</i>)	Корни аралии маньчжурской, 70%, 1:5	Тритерпеновые сапонины	Тонизирующее средство
Настойка арники (<i>T. Arnicae</i>)	Цветки, 70%, 1:5	Эфирное масло, каротиноиды	Наружно при ушибах и мелких ранах, в акушерстве и гинекологии
Настойка барбариса (<i>T. Berberis</i>)	Листья барбариса амурского и обыкновенного, 40%, 1:5	Изохинолиновые алкалоиды	Желчегонное средство
Настойка боярышника (<i>T. Crataegi</i>)	Плоды, цветки, 70%, 1:10	Флавоноиды, ацетилхолин, холин, тритерпеновые сапонины	При функциональных расстройствах сердечной деятельности
Настойка валерианы (<i>T. Valerianae</i>)	Корни и корневища, 70%, 1:5	Эфирное масло, кислоты органические, валепотриаты	Успокаивающее средство
Настойка василистника (<i>T. Thalictri foetidi</i>)	Трава, 70%, 1:10	Алкалоиды изохинолиновой группы (0,3%), флавоноиды, сапонины	Гипотензивное средство
Настойка горькая (<i>T. Amara</i>)	Сборное сырьё [трава золототысячника (60 г), листья трилистника (60 г), корневище аира (30 г), трава полыни (30 г), кожура мандарина (15 г)], 40%, 1:5	Горечи	Для повышения аппетита, стимуляции желудочной секреции
Настойка женьшеня (<i>T. Ginseng</i>)	Корни, 70%, 1:10	Сапонины, тетрациклические тритерпены	Средство, стимулирующее ЦНС, иммуномодулятор

Продолжение табл. 4-4

1	2	3	4
Настойка заманихи (<i>T. Ehinopanax</i>)	Корневища и корни, 70%, 1:5	Стероидные сапонины	Тонизирующее средство
Настойка зверобоя (<i>T. Hyperici</i>)	Трава, 40%, 1:5	Производные антрацена (0,5%)	Для лечения стоматитов, противовоспалительное, вяжущее и антисептическое средство
Настойка ипекакуаны (<i>T. Ipecacuanhae</i>)	Экстракт ипекакуаны сухой, 70%, 1:10 (растворение)	Изохинолиновые алкалоиды (0,19–0,21%)	Отхаркивающее средство
Настойка красавки (<i>T. Belladonnae</i>)	Листья, 40%, 1:10	Тропановые алкалоиды (0,027–0,033%)	Спазмолитическое средство
Настойка лагохилуса (<i>T. Lagochili</i>)	Цветки и листья, 65%, 1:10	Витамины, многоатомные спирты	Кровоостанавливающее средство
Настойка ландыша (<i>T. Convallariae</i>)	Трава, 70%, 1:10	Карденолиды (сердечные гликозиды), 10–13 ЛЕД/мл	Кардиотоническое средство
Настойка лимонника (<i>T. Schizandrae</i>)	Семена, 95%, 1:5	Лигнаны, эфирное масло	Стимулятор ЦНС
Настойка мяты (<i>T. Menthae</i>)	Листья и эфирное масло мяты перечной, 90%, 1:20, 5% масла	Эфирное масло (ментол)	Успокоительное, желчегонное средство, для стимуляции желудочной секреции
Настойка календулы (<i>T. Calendulae</i>)	Цветки, 70%, 1:10	Витамины, каротиноиды	Бактерицидное, желчегонное средство
Настойка обвоиника (<i>T. Periplocae</i>)	Кора, 70%, 1:10	Карденолиды	Кардиотоническое средство
Настойка опия (<i>T. Opii</i>)	Порошок опия (метод мацерации), 35%, 1:10	Алкалоиды (изохинолиновые, морфин)	Аналгезирующее (обезболивающее) средство

1	2	3	4
Настойка полыни (<i>T. Absinthii</i>)	Трава, 70%, 1:5	Горечи (гликозиды), эфирные масла	Для повышения аппетита, стиму- ляции желудоч- ной секреции
Настойка пустыр- ника (<i>T. Leonuri</i>)	Трава, 70%, 1:5	Флавоноиды, иридоиды	Седативное средство
Настойка пиона (<i>T. Paeoniae</i>)	Корень, корневище, трава, 40%, 1:10	Танины, алкалоиды, эфирные масла	Седативное средство
Настойка ревеня горькая (<i>T. Rhei amara</i>)	Порошок корне- вища и корня ре- веня (80 частей), порошок корня го- речавки (20 час- тей), порошок кор- ня аира (10 частей), 70%, 1:9	Антрахиноно- вые гликозиды (0,14%), горечи	При атонии кишечника, метеоризме, для улучшения пищеварения
Настойка софоры японской (<i>T. Sophorae Japon</i>)	Плоды, 48%, 1:2	Флавоноиды	Бактерицидное действие, для местного лечения гнойных воспали- тельных процес- сов
Настойка стальника (<i>T. Ononidis</i>)	Корни, 70%, 1:5	Сапонины тритерпеновые, изофлавоноиды	Для лечения геморроя
Настойка стерку- лии (<i>T. Sterculiae</i>)	Листья, 70%, 1:5	Алкалоиды, холин, бетиин	Тонизирующее средство
Настойка строфанта (<i>T. Strophanthi</i>)	Семена, 70%, 1:10	Карденолиды (сердечные глико- зиды)	Кардиотониче- ское средство
Настойка струч- кового перца (<i>T. Capsici</i>)	Плоды, 90%, 1:10	Алкалоиды с азо- том в алифатиче- ской цепочке (кап- саицин)	Отвлекающее и раздражающее средство (наруж- но). Для возбуж- дения аппетита, стимуляции же- лудочной секре- ции (внутрь)

Окончание табл. 4-4

1	2	3	4
Настойка цимицифуги (<i>T. Cimicifugae</i>)	Корневище и корни, 70%, 1:5	Флавоновые гликозиды	Гипотензивное и успокаивающее средство
Настойка чемерицы (<i>T. Veratri</i>)	Корневища с корнями, 70%, 1:10	Алкалоиды, глюкоалкалоиды	Против кожных паразитов (наружно)
Настойка чеснока (<i>T. Allii sativi</i>)	Луковицы, 96%, 1:2,5	Аминокислоты, фитонциды, гликозиды	При атонии кишечника, коликах, артериальной гипертензии, атеросклерозе
Настойка чилибухи (<i>T. Strychni</i>)	Экстракт чилибухи сухой (из семян), 70%, 16:1000 (растворение)	Алкалоиды, производные индола (0,239–0,273%)	Тонизирующее (возбуждающее) ЦНС средство, стимуляция метаболических процессов
Настойка шлемника (<i>T. Scutellariae</i>)	Корни, 70%, 1:5	Флавоновые гликозиды	Гипотензивное и седативное средство
Настойка эвкалипта (<i>T. Eucalypti</i>)	Листья, 70%, 1:5	Эфирное масло	Бактерицидное (антисептик), противовоспалительное средство
Настойка эвкомии (<i>T. Eucommiae</i>)	Кора, 30%, 1:5	Хлорогеновая кислота, иридоиды, гликозиды	Гипотензивное средство

согласно японской фармакопее, должно составлять 2 дня, румынской — 6 дней в прохладном месте, чехословацкой — 12 ч, а при изготовлении настоек вихревой экстракцией — 3 дня при низкой температуре и т.д.

4.5. Экстракты (*Extracta*)

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из растительного лекарственного сырья, из которых частично или полностью удалён растворитель (ГФ XI). Их часто применяют в смеси

с лекарственными веществами в виде таблеток, драже, суппозиторий и т.д. В ГФ X включено 15 экстрактов, многие готовят по ТУ, ФС, Временной фармакопейной статье (ВФС), ФСП. В медицинской практике, согласно справочникам ЛС, находят применение 46 экстрактов.

В зависимости от консистенции экстракты подразделяют на жидкие (*Extracta fluida*), густые (*Extracta spissa*) и сухие (*Extracta sicca*).

- К жидким экстрактам относят спиртовые или спирто-водные концентрированные извлечения, 1 или 2 объёмные части которых получают из 1 части по массе высушенного растительного сырья (ГФ XI). Концентрация действующих веществ в жидком экстракте должна соответствовать концентрации в массовой единице сырья.
- К густым экстрактам относят сгущённые извлечения, содержащие до 15–25% влаги и по консистенции представляющие густую, малоподвижную массу (обычно их используют для приготовления различных лекарственных форм).
- К сухим экстрактам относят концентрированные вытяжки порошкообразной консистенции с содержанием влаги не выше 5%.
 - Принят усреднённый условный выход экстрактов из растительного сырья, используемый для ориентировочных расчётов: при приготовлении густых экстрактов из 1 части массы сырья получают 0,25 части массы экстракта, а при приготовлении сухих экстрактов — из 1 части массы сырья — 0,20 части массы экстракта. Однако возможны значительные отклонения от этих показателей, так как на содержание экстрактивных веществ влияет природа экстрагента и растительного сырья.

4.5.1. Жидкие экстракты (*Extracta fluida*)

Для получения жидких экстрактов в качестве экстрагента используют только спирто-водные растворы, так как растворитель входит в состав экстракта, который должен выдерживать длительное хранение. Чаще всего для получения жидких экстрактов применяют 70% спирт. Особенности технологии жидких экстрактов обусловлены соотношением лекарственного сырья и получаемого объёма экстракта, которое должно соблюдаться при их получении.

Методы, используемые для производства жидких экстрактов, можно разделить на три группы.

1. Производство жидких экстрактов путём экстрагирования растительного сырья методом перколяции.

2. Производство жидких экстрактов методом реперколяции.

3. Получение жидких экстрактов на основе противоточной экстракции.

Метод перколяции

При экстракции растительного сырья методом перколяции на 1 его часть массы расходуется, как правило, 7–8 объёмных частей экстрагента. Поэтому для получения концентрированного жидкого экстракта после настаивания собирают методом вытеснения в отдельный сборник 85 объёмных частей первичной концентрированной вытяжки (количество сырья принимают за 100 массовых частей). Далее процесс экстракции проводят до истощения сырья по принятой схеме, но разбавленную вытяжку собирают во второй сборник (она составляет 600–700 объёмных частей по отношению к сырью). Разбавленную вытяжку подвергают вакуум-выпарке до 7–8 массовых частей, остаток смешивают с концентрированной вытяжкой и добавляют экстрагенту до 100 объёмных частей. Полученный раствор отстаивают при температуре не выше 8 °С (обычно в течение 1–3 сут), стандартизуют в соответствии с требованиями НД и фильтруют через друк-фильтр под давлением инертного газа (или процеживают). Далее жидкий экстракт подают на расфасовку. Из шрота регенерируют спирт.

Представленная схема производства принята в связи с тем, что если подвергать выпарке всю вытяжку, остаётся водный остаток (спирт как более летучий компонент отгоняется быстрее воды). По этой же причине необходима упарка разбавленной вытяжки не до 15, а до 7–8 объёмных частей (при добавлении к концентрированному извлечению 15 объёмных частей водного раствора происходит снижение концентрации спирта в жидком экстракте выше допустимых по НД пределов).

Процессуальная схема получения жидкого экстракта представлена на рис. 4-14.

Недостатки метода следующие:

- большие затраты теплоагента на выпарку разбавленной вытяжки;
- потеря в процессе выпарки летучих веществ, возможное разрушение действующих веществ.

Метод реперколяции

Реперколяция — повторная перколяция с проведением процесса экстрагирования в батарее перколяторов. В связи с возможным разложением термолabileльных лекарственных веществ было необходи-

Процессуальная схема получения жидкого экстракта с использованием перколяции

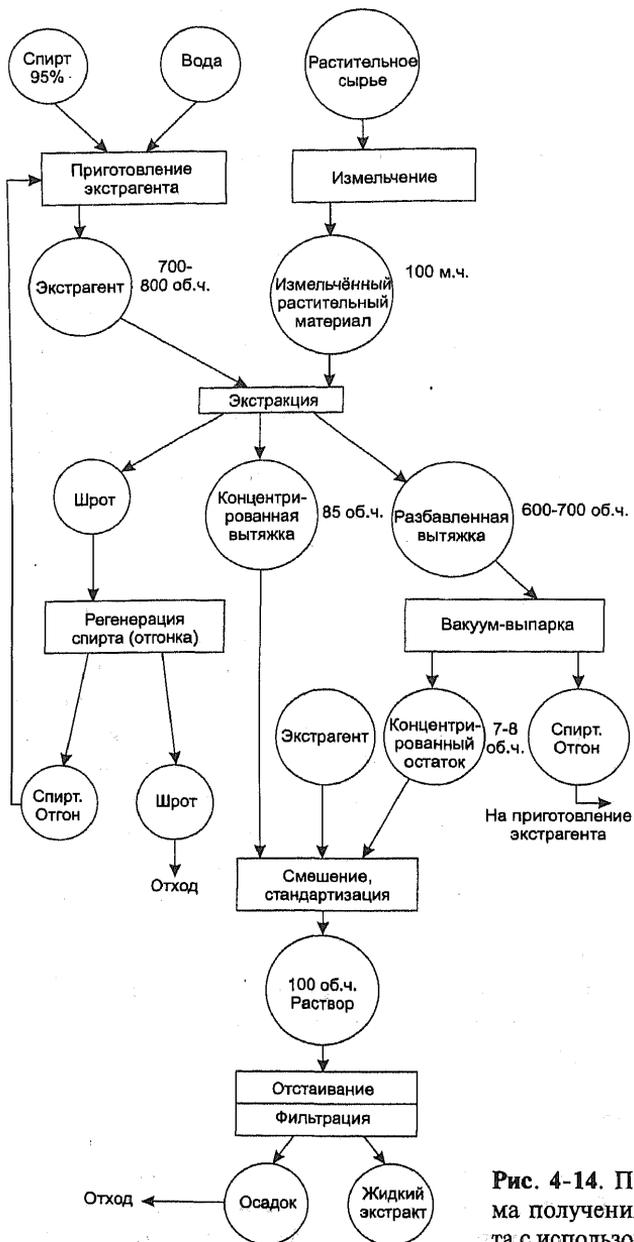


Рис. 4-14. Процессуальная схема получения жидкого экстракта с использованием перколяции.

мо разработать метод, позволяющий получать нативный комплекс веществ в концентрированном состоянии без выпаривания или при частичном выпаривании. В 1866 г. Скиб предложил видоизменённый способ перколяции, назвав его радиальной перколяцией, а в 1888 г. — реперколяцией. Эти способы пригодны лишь при работе с небольшими объёмами.

Известны следующие варианты реперколяции.

1. Реперколяция с незаконченным циклом (рис. 4-15). В экстрактор послойно загружают растительный материал (количество принимают за 100 массовых частей), заливают его необходимым количеством экстрагента, настаивают, полученное концентрированное извлечение сливают в количестве 80 объёмных частей. Далее продолжают экстрагирование и получают разбавленное извлечение, используемое для замачивания и экстракции новой порции сырья в количестве, принятом за 100 массовых частей (2-й перколятор). После настаивания из 2-го

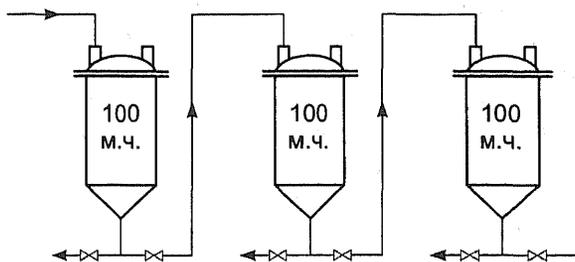


Рис. 4-15. Схема реперколяции с незаконченным циклом.

экстрактора сливают 100 объёмных частей концентрированной вытяжки, которая вместе с первой концентрированной вытяжкой передаётся на отстаивание при температуре 8 °С, а затем поступает на фильтрацию. Разбавленная вытяжка из 2-го экстрактора поступает на замачивание растительного материала в 3-м экстракторе и т.д. Достоинство метода — получение нативного жидкого экстракта без выпаривания, следовательно, без затраты теплоагента на выпарку, а недостатки — незавершённость производства (наличие разбавленной вытяжки) и более низкий выход действующих веществ.

2. Реперколяция с законченным циклом (рис. 4-16) и упариванием части слабого извлечения. Рассчитанное для получения серии жидкого экстракта количество сырья принимают за 100 массовых частей и делят на пять равных порций. Первую порцию растительного материала смачивают и послойно загружают в экстрактор (20 массовых

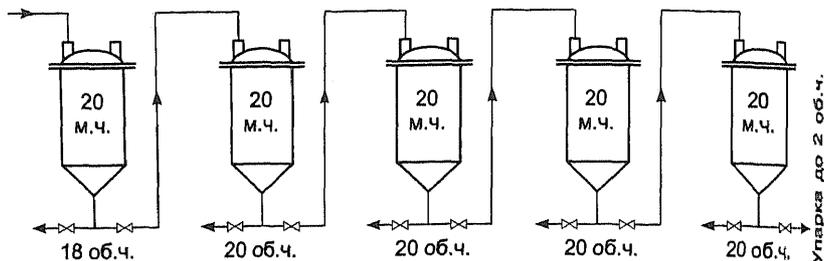


Рис. 4-16. Схема реперколяции с законченным циклом и упариванием части слабого извлечения.

частей), настаивают и сливают 18 объёмных частей концентрированной вытяжки. Разбавленную вытяжку используют для смачивания и послышной загрузки сырья во 2-й экстрактор, материал настаивают, из 2-го экстрактора сливают 20 объёмных частей концентрированной вытяжки, и так процесс продолжают до 5-го экстрактора. Из 5-го экстрактора сливают 20 объёмных частей концентрированной вытяжки, а разбавленную вытяжку упаривают до 2 объёмных частей. Все концентрированные вытяжки объединяют (100 объёмных частей отстаивают при температуре не выше 8°C и фильтруют). Этот метод включён в Германскую Фармакопею. Достоинства метода — завершённость производства, высокий выход действующих веществ и присутствие в экстракте преимущественно нативного, не подвергнутого термической обработке комплекса (упаривается лишь небольшая часть вторичной вытяжки). Недостатки метода — большая длительность процесса и необходимость затраты теплоагента на выпарку.

3. Реперколяция с законченным циклом без выпарки (рис. 4-17). Экстракцию проводят в батарее из трёх перколяторов различной

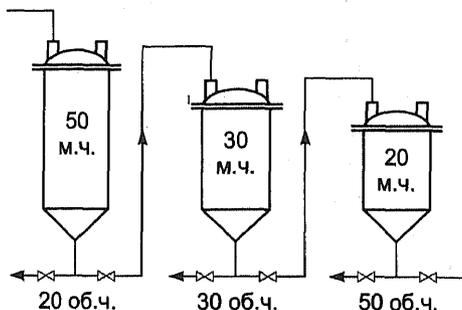


Рис. 4-17. Схема реперколяции с законченным циклом и упариванием части слабого извлечения.

ёмкости. В экстракторы загружают сырьё в убывающих количествах — в соотношении 50:30:20. Если всё количество сырья принять за 100 массовых частей, то концентрированную вытяжку сливают в возрастающем соотношении (20:30:50), получая в целом 100 объёмных частей концентрированного извлечения. В первый перколятор загружают послойно 50 массовых частей сырья, настаивают необходимое время и затем постепенно сливают 20 объёмных частей концентрированной вытяжки, подавая в экстрактор свежий извлекаемый. При дальнейшей экстракции собирают разбавленную вытяжку, служащую экстрагентом для второй порции сырья. После настаивания из 2-го перколятора сливают 30 объёмных частей концентрированной вытяжки, а разбавленную вытяжку используют для экстракции сырья в 3-м перколяторе. После настаивания из 3-го перколятора сливают 50 объёмных частей концентрированной вытяжки, а процесс экстрагирования прекращают. Таким образом из 100 массовых частей сырья получают 100 объёмных частей концентрированной вытяжки. Вытяжку стандартизируют, отстаивают, фильтруют и получают жидкий экстракт. Из шрота осуществляют регенерацию спирта. Достоинства метода — законченный характер, получение жидкого экстракта без термической обработки, содержание в нём нативного комплекса действующих веществ. Недостатки — длительность процесса получения вытяжки и более низкий выход действующих веществ из-за неполноты их экстракции. Метод включён в Фармакопею США.

— Существуют и другие варианты реперколяции, имеющие аналогичные достоинства и недостатки. Все их можно использовать в условиях фармацевтических фабрик (исходя из аппаратурных возможностей) для получения небольших серий жидких экстрактов. Широкое применение на химико-фармацевтических заводах и фармацевтических фабриках имеет противоточный метод периодической экстракции.

Частная технология жидких экстрактов

Производство жидкого экстракта крушины (*Extractum frangulae fluidum*)

Экстракт готовят из коры крушины (*Cortex Frangulae*) в соотношении 1:1 (из 1 массовой части сырья — 1 объёмную часть экстракта с регламентируемым содержанием действующих веществ). Ранее (ГФ СССР, IX изд.) в качестве экстрагента использовали 30% этиловый

спирт, но, в связи с процессами гидролиза гликозидов с образованием осадка в вытяжке при длительном хранении, в настоящее время применяют 70% этиловый спирт (ГФ X).

Характеристика сырья. Крушина ольховидная (или ломкая) — *Frangula alnus Mill.* семейства крушиновых (*Rhamnaceae*), распространена практически на всей Европейской части России, а также в средних и южных районах Западной Сибири (до Енисея) и Северном Казахстане. Это кустарник высотой 2–3 м, реже деревце, имеет гладкие ствол и ветки. Кору собирают весной в период сокодвижения (в это время она легко отслаивается от древесины), быстро подвергают сушке (чтобы не почернела внутренняя поверхность). Высушенная кора представляет собой трубчатые или желобчатые куски толщиной до 2 мм с тёмно- или серо-бурой окраской. Используют кору наружной поверхности, хранившуюся в течение года или подвергнутую нагреванию при 100 °С в течение 1 ч.

Химический состав. В коре крушины содержатся антрахиноновые гликозиды. В свежесобранной высушенной коре обнаружены гликозиды, агликоны которых находятся в восстановленной форме (так как являются производными антранола) и оказывают рвотное действие. В процессе длительного хранения антранолы переходят в окисленную форму — антрахиноны (рис. 4-18). Поэтому необходимо хранение сырья в течение года или нагревание при 100 °С в течение 1 ч (происходит окисление кислородом воздуха антранолов до антрахинонов).

Агликон основных гликозидов — франгулаэмодин (3-метил-1,6,8-триоксиантрахинон). В сырье преобладают гликозиды франгулин и глюкофрангулин, являющиеся действующими веществами коры крушины (рис. 4-19).

Основные числовые показатели коры крушины: экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, не менее 20%, влаги не более 15%, золы общей не более 5% и нерастворимой в соляной кислоте не более 0,6%, антрахиноновых гликозидов не менее 4,5%.

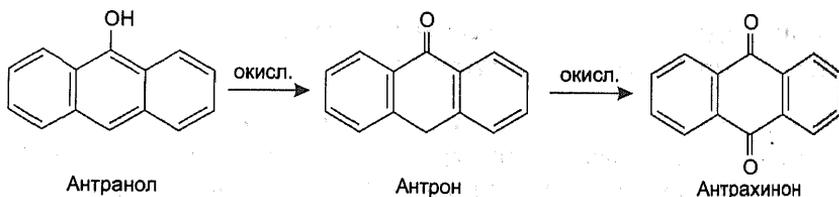


Рис. 4-18. Продукты окисления антранола.

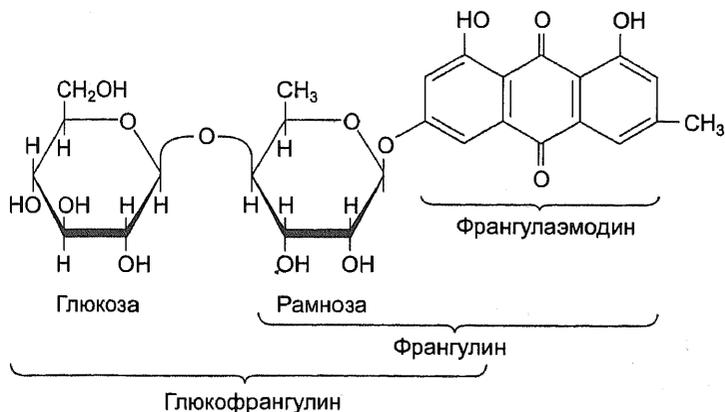


Рис. 4-19. Основные гликозиды коры крушины.

Применение. Жидкий экстракт крушины — слабительное средство с преимущественным влиянием на толстую кишку. Действие развивается через 8–10 ч после приёма препарата.

Технологический процесс. Схема ТП представлена на рис. 4-20.

ТП состоит из следующих стадий.

- Измельчение. Кору крушины измельчают на «Эксцельсиоре» (1) до размеров частиц 0,5–1 мм.
- Приготовление экстрагента. Для получения 1000 кг 70% спирта в мерник (5) сливают 676 кг спирта-ректификата из мерника (3) и 324 кг воды из мерника (4).
- Экстрагирование сырья. Измельчённую кору из приёмника (2) загружают мелкими порциями (послойно) в цилиндрический перколятор (6), куда из мерника (5) при загрузке сырья заливают периодически 70% спирт до образования зеркала экстрагента. Смесь настаивают 12 ч, затем постепенно сливают вытяжку при одновременной подаче сверху чистого экстрагента. Когда в приёмник (7) будет слито приблизительно 85% извлечения массы сухого материала, принятой за 100 массовых частей, приёмник отключают. Далее ведут экстракцию до истощения сырья, собирая извлечение в приёмник (8). Спирт, содержащийся в отработанном материале, регенерируют.
- Вакуум-отгонка спирта. Полученную разбавленную вытяжку из приёмника (8) с помощью фильтра-грибка (9) и вакуума загружают (засасывают) в вакуум-выпарной аппарат (10) и ведут отгонку спирта

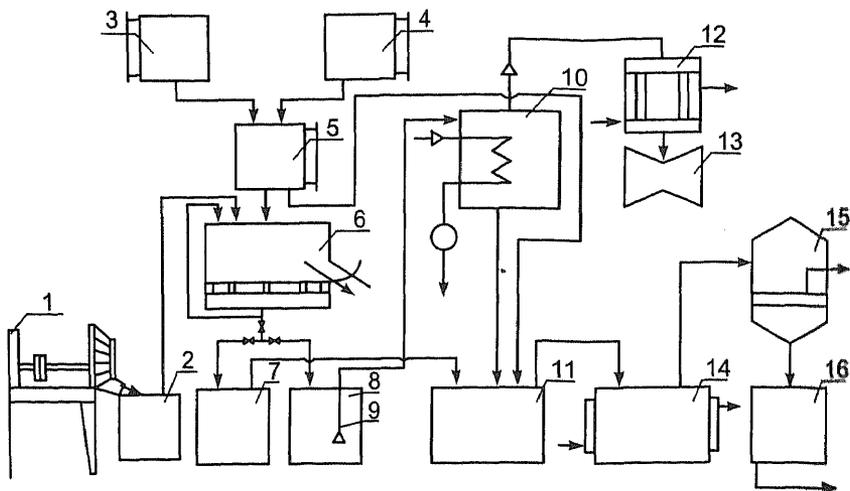


Рис. 4-20. Аппаратурная схема жидкого экстракта. 1 — измельчитель «Экцельсиор»; 2 — приёмник измельчённого сырья; 3 — мерник 96% спирта; 4 — мерник воды очищенной; 5 — мерник-смеситель; 6 — перколятор; 7 — приёмник концентрированной вытяжки; 8 — приёмник разбавленной вытяжки; 9 — фильтр-грибок; 10 — вакуум-выпарной аппарат; 11 — приёмник стужённой вытяжки; 12 — конденсатор; 13 — сборник отгона; 14 — сборник-отстойник жидкого экстракта; 15 — друк-фильтр; 16 — сборник готового продукта.

при температуре 50–60 °С до получения густоватого остатка, который сливают в приёмник (11). Вторичный пар поступает в конденсатор (12) и сборник (13), затем его используют для приготовления экстрагента (70% спирта).

- Смешение и стандартизация вытяжки. Густоватый осадок, полученный после выпарки, растворяют в первой вытяжке, в сборнике (11) доводят экстрагентом (70% спиртом) до 100 объёмных частей. Контролируют содержание спирта (должно быть не менее 54%) и антрахинонов (должно быть не менее 1,2%).
- Отстаивание. Полученный жидкий экстракт отстаивают при температуре не выше 8 °С в течение 3 сут в сборнике-отстойнике (14).
- Фильтрация. Отстоявшуюся жидкость фильтруют под давлением инертного газа (азота или флегматизированного воздуха) через друк-фильтр (15), на ложное дно которого помещен фильтрующий материал. Отфильтрованный экстракт из сборника (16) поступает на расфасовку.

Анализ жидких экстрактов

Экстракты подвергают анализу на содержание действующих или экстрактивных (сухой остаток) веществ, количественное содержание спирта методом его отгонки (см. настойки) и чистоту (содержание тяжёлых металлов не должно превышать 0,01%) (ГФ XI).

Номенклатура и особенности технологии жидких экстрактов

Жидкие экстракты можно получать как методом перколяции, так и различными методами реперколяции и противоточной экстракции. Выбор метода зависит от количества сырья и возможностей производства. Большинство жидких экстрактов готовят на 70% спирте. Номенклатура жидких экстрактов регулярно изменяется (например, внедрены в производство экстракты пассифлоры, магнолии, родиолы, элеутерококка, хвоща, исключены из номенклатуры экстракты спорыньи, хлопчатника, подсолнечника).

Преимущества жидких экстрактов следующие.

- Содержание в единице объёма нативного комплекса действующих веществ в том же количестве, что и в массовой единице растительного сырья, что удобно при изготовлении из них аптечных лекарственных форм.
- Сохранение в жидких экстрактах, полученных методами реперколяции и противоточной периодической экстракции, эфирных масел, фитонцидов и других летучих веществ.

Недостаток жидких экстрактов — получение насыщенных действующими и сопутствующими веществами концентрированных извлечений. Поэтому незначительные изменения в концентрации спирта или объёме экстрагента приводят к образованию осадка. Следовательно, необходима герметичная укупорка флаконов с жидким экстрактом.

Общие сведения о выпускаемых промышленностью жидких экстрактах приведены в табл. 4-5.

4.5.2. Густые и сухие экстракты

Густые экстракты — концентрированные извлечения, представляющие собой густую малоподвижную массу, содержание влаги в которых находится в пределах от 15 до 25%. Сухие экстракты — концентрированные вытяжки порошкообразной консистенции с содержанием влаги не выше 5%.

Таблица 4-5. Номенклатура жидких экстрактов (*Extracta fluida*), действующие вещества и применение

Наименование настойки	Сырьё, концентрация спирта	Действующие вещества	Применение
1	2	3	4
Экстракт боярышника (<i>E. Crataegi f.</i>)	Плоды, 70%	Флавоноиды	Кардиотоническое средство
Экстракт водяного перца (<i>E. Polygoni hydropiperis f.</i>)	Трава, 70%	Флавоноиды, витамин К	Кровоостанавливающее средство
Экстракт калины (<i>E. Viburni f.</i>)	Кора, 50%	Витамины (К и др.)	Кровоостанавливающее средство, применяют при маточных кровотечениях
Экстракт крапивы (<i>E. Urticae f.</i>)	Листья, 50%	Витамины (К, С, В и др.)	Кровоостанавливающее и регулирующее обмен веществ средство
Экстракт кровохлёбки (<i>E. Sanguisorbae f.</i>)	Корневища и корни, 40%	Дубильные вещества	Для лечения энтероколитов, противодиарейное средство
Экстракт крушины (<i>E. Frangulae f.</i>)	Кора, 70%	Антрахиноновые гликозиды	Слабительное средство
Экстракт кукурузных рылец (<i>E. Stigmatae Maydi f.</i>)	Рыльца кукурузные, 70%	Флавоноиды, витамины (К и др.)	Желчегонное и кровоостанавливающее средство
Экстракт левзеи (маральего корня) (<i>E. Leuzeae f.</i>)	Корневища и корни, 70%	Лигнаны	Психотонизирующее средство
Экстракт магнолии (<i>E. Magnoliae f.</i>)	Листья, 40%	Алкалоиды, гликозиды	Антигипертензивное средство
Экстракт пастушьей сумки (<i>E. Bursae pastoris f.</i>)	Трава, 70%	Витамины (К и др.)	Кровоостанавливающее средство, применяют при маточных и других кровотечениях

Окончание табл. 4-4

1	2	3	4
Экстракт пассифлоры (<i>E. Passiflorae f.</i>)	Трава, 70%	Алкалоиды	Седативное средство, при бессоннице
Экстракт родиолы (золотого корня) (<i>E. Rhodiolae f.</i>)	Корни, 40%	Фенолгликозиды	Психотонизирующее средство
Экстракт тимьяна (<i>E. Thymi f.</i>)	Листья, 20%	Эфирное масло, содержащее тимол	Отхаркивающее средство
Экстракт тысячелистника (<i>E. Millefolii f.</i>)	Трава, 40%	Витамин К, эфирное масло, содержащее азулены	Кровоостанавливающее средство, для нормализации овариально-менструального цикла
Экстракт чабреца (<i>E. Serpylli f.</i>)	Трава, 30%	Эфирное масло	Отхаркивающее средство
Экстракт чистеца (<i>E. Stachys f.</i>)	Трава, 40%	Алкалоиды	При маточных кровотечениях
Экстракт элеутерококка (<i>E. Eleutherococci f.</i>)	Корневища, 40%	Лигнаны, сапонины, тритерпеновые, кумарин	Психотонизирующее средство

Густые и сухие экстракты получают путём отгонки экстрагента и (при необходимости) последующей сушки сгущённого остатка.

Большинство густых и сухих экстрактов служит полупродуктами для получения различных лекарственных форм (таблеток, суппозиторий и т.д.) и комбинированных препаратов. Экстракты следует расфасовывать в герметично закрывающуюся тару, так как многие из них гигроскопичны.

Общая технологическая схема производства экстрактов приведена на рис. 4-21.

Первые стадии — измельчение сырья (ТП.2) и приготовление экстрагента (ВР.1) — аналогичны таковым при производстве настоек и жидких экстрактов.

Для получения густых и сухих экстрактов возможно использование широкого ассортимента растворителей с учётом специфических свойств извлекаемых веществ (растворитель из готовой продукции удаляют). Наиболее часто применяют очищенную воду, кипящую воду и водно-спиртовые растворы. Если процесс экстрагирования осу-

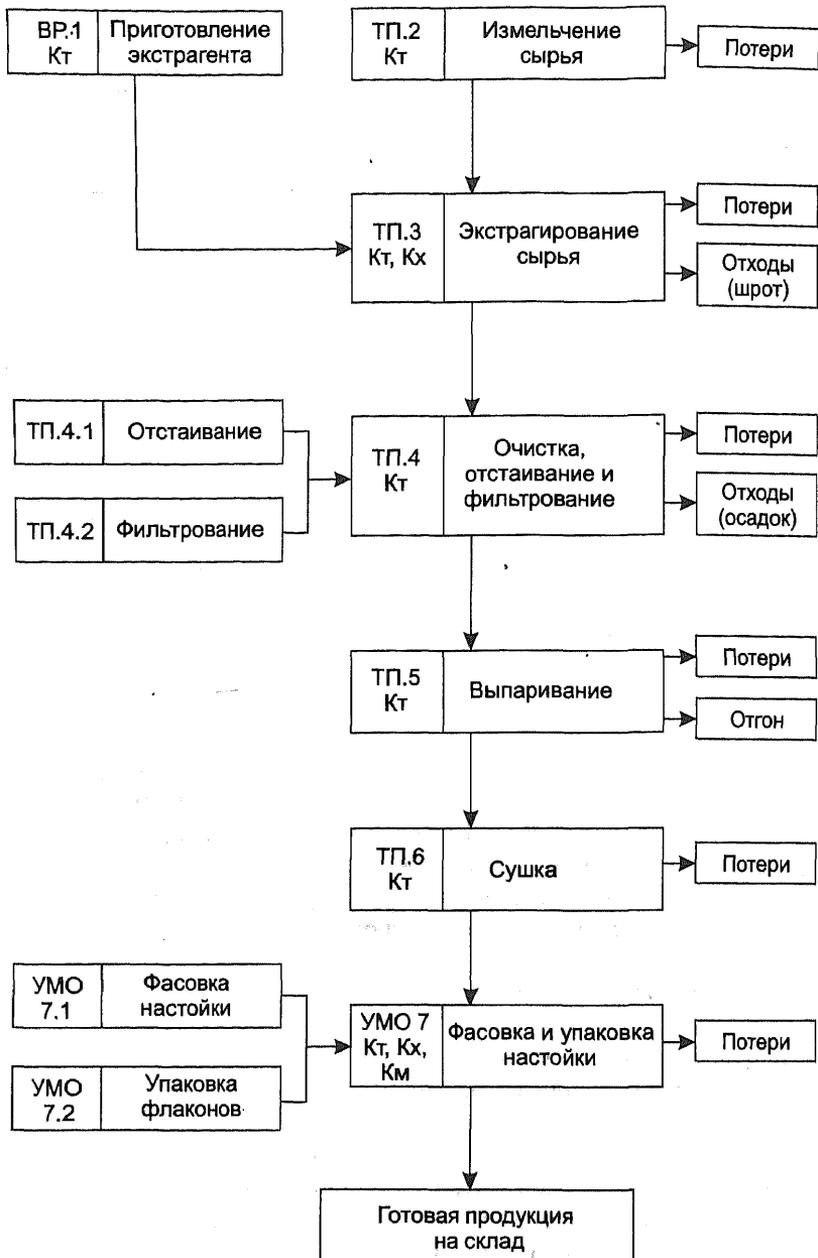


Рис. 4-21. Технологическая схема производства сухих экстрактов.

щественно водой в батареях экстракторов, к экстрагенту добавляют консервант (0,5% хлороформа).

Экстрагирование сырья (ТП.3) осуществляют следующими методами.

- Ступенчатая (дробная) мацерация с периодическим перемешиванием.
- Перколяция.
- Противоточная периодическая экстракция в батареях перколяторов (получение концентрированной вытяжки).
- Циркуляционная экстракция с отгонкой легколетучего экстрагента (на установке «Сокслет»).
- Противоточная непрерывная экстракция.

Очистка, отстаивание и фильтрование (ТП.4). Для получения стабильных при хранении экстрактов и исключения их побочных эффектов из готовой продукции часто удаляют балластные вещества.

4.5.2.1 Характеристика балластных веществ и методы их удаления

Особенность технологии густых и сухих экстрактов — их очистка от балластных веществ. Понятие «балластные вещества» относительное, так как в ряде случаев аналогичные соединения служат действующими веществами. Характер балластных веществ, извлекаемых из растительного сырья, зависит от природы экстрагентов. Поэтому в разделе рассмотрены группы балластных веществ, преимущественно удаляемых из извлечений после экстракции водой или менее полярными и неполярными экстрагентами. Удаление балластных веществ из ряда экстрактов необходимо для получения стабильных при хранении препаратов или исключения их побочного действия.

Из водных вытяжек наиболее часто удаляют белковые вещества и полисахариды (слизи), из спиртовых — смолы, липиды, хлорофилл и т.д.

Водорастворимые балластные вещества

Белки

Белки — высокомолекулярные азотистые органические вещества, их молекулярная масса колеблется от нескольких тысяч до нескольких миллионов. В растительном организме белки участвуют в фотосинтезе различных веществ, белки-ферменты обуславливают направ-

ление и скорость химических превращений, гормоны обеспечивают регуляцию процессов жизнедеятельности клетки. Белки составляют основу растительных тканей (покровных и др.), входят в состав клеточных мембран, а также определяют защитные функции растительного организма.

По химическому составу белки разделяют на простые (протеины) и сложные (протеиды). Простые белки (полипептиды) состоят только из аминокислот, соединённых между собой пептидными связями в одну или несколько полипептидных цепей. Каждая полипептидная цепь содержит на одном конце свободную аминогруппу, на другом — карбоксильную группу. Молекулы большинства природных аминокислот, входящих в состав белков, являются α -аминокислотами, их структурная формула представлена на рис. 4-22. Из 150 аминокислот, обнаруженных в природе, лишь 22 аминокислоты являются составными частями белков. По своим функциям простые белки — запасные белки, именно они часто являются балластными веществами. В состав сложных белков, кроме аминокислот, входит небелковая часть (простетическая группа). Протеиды — БАВ.

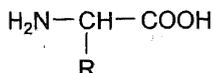
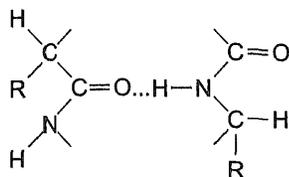


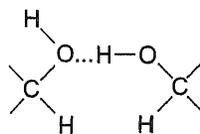
Рис. 4-22. Структурная формула природных аминокислот, входящих в состав белков.

Структура белков. Свойства белка зависят от того, какие остатки аминокислот, в каком количестве и последовательности входят в состав полипептидной цепи.

- Специфическую, индивидуальную для каждого белка, последовательность чередования аминокислот называют первичной структурой белковой молекулы. Она образуется в процессе соединения отдельных аминокислот в полипептидную цепь. Первичная структура линейная, все атомы находятся в одной плоскости. Кроме пептидных связей между отдельными аминокислотными остатками, в белковой молекуле имеются дисульфидные связи ($-\text{S}-\text{S}^1-$), соединяющие между собой отдельные полипептидные цепи. Пептидные и дисульфидные связи ковалентные. В молекуле полипептида возможно образование водородной связи (рис. 4-23).
- В результате возникновения водородных связей полипептидная цепочка изгибается и превращается в спираль. Её жёсткость обуслов-



Водородная связь
между пептидными группами



Водородная связь
между двумя ОН группами

Рис. 4-23. Водородные связи в молекуле полипептида.

лена водородными связями. Спиралевидная структура белковой молекулы носит название вторичной структуры.

- Способ укладки спирали и аморфных участков в пространстве, то есть их пространственная ориентация, составляет третичную структуру белка. Стабильность третичной структуры белка обеспечивают водородные связи, межмолекулярные ван-дер-ваальсовы силы, электростатическое взаимодействие заряженных частиц, эфирные связи и дисульфидные мостики.
- Четвертичная структура белковой молекулы надмолекулярная. Её, как и в третичной структуре, стабилизируют нековалентные связи, возникающие между боковыми радикалами аминокислот, принадлежащих к разным полипептидным цепям (гидрофобные взаимодействия, водородные связи, а также электростатические и дипольные взаимодействия).

Таким образом, белки обладают неограниченными возможностями пространственной организации, однако индивидуальность биологических функций каждого типа белка связана с уникальностью его первичной структуры, то есть при нормальных физиологических условиях создаётся определённая нативная конформация белковой молекулы. Изменение нативной конформации, не сопровождающееся разрывом ковалентных связей, называют денатурацией. Её принято рассматривать как разупорядочение исходной регулярной структуры белка. Денатурация белка в зависимости от её степени сопровождается нарушением вторичной, третичной и четвертичной структур. Денатурация белка приводит к изменению его физико-химических, оптических свойств, реакционной активности отдельных химических группировок, что ведёт к изменению биологических свойств белка. Денатурация может происходить под влиянием различных факторов: повышенной температуры, органических растворителей, смешивающихся с водой, изменения рН среды; ионов тяжёлых металлов, дена-

турирующих веществ, вызывающих разрыв водородных связей (например, мочевины, гуанидинхлорида). В зависимости от глубины произошедшей перестройки различают обратимую и необратимую денатурацию. Процесс денатурации зависит не только от денатурирующего агента, но и от устойчивости исходного белка.

Методы удаления белков

1. Тепловая денатурация. Типичный пример денатурации белка — его свёртывание (коагуляция) при воздействии повышенной температуры. С ростом температуры тепловая энергия может стать больше энергии нековалентных связей в молекуле белка и вызвать их разрыв с возникновением новой конфигурации.

2. Отстаивание в прохладном месте. При понижении температуры белки выпадают в осадок. Этот метод широко применяют в производстве настоек и экстрактов.

3. Дегидратация. Осаждение белка из раствора можно вызвать действием органических растворителей (этанола, метанола, ацетона), которые должны смешиваться с водой. Растворители вызывают разрушение гидратной оболочки вокруг белковой молекулы (глобулы), способствующей устойчивости белковых растворов и препятствующей осаждению белка. Белковые молекулы содержат на своей поверхности гидрофильные группы. Вокруг молекул ориентируются молекулы воды. Если отнять у белковых молекул связанные с ними молекулы воды и уменьшить их гидратацию, они начнут слипаться, образуя более крупные частицы белка, и начнут оседать из раствора в виде осадка. То есть возникает коагуляция белка.

4. Высаливание — осаждение белков из раствора при добавлении солей.

5. Осаждение солями тяжёлых металлов. В производстве очищенных (новогаленовых) препаратов для удаления белков из вытяжек применяют растворы тяжёлых металлов (укусно-кислого свинца, гидроксид меди и др.), образующие с белками нерастворимые соединения.

6. Диализ. Для отделения лекарственных веществ от белков используют коллоидный характер их водных растворов (диаметр белковых частиц в растворе превышает 0,001 мкм). Белки не проникают через поры полупроницаемых мембран (например, пергаментные плёнки), что используют для разделения содержащихся в первичной вытяжке ионизированных и высокомолекулярных веществ с помо-

щью диализа или для ускорения процесса методом электродиализа при производстве алкалоидов.

7. Создание изоэлектрической точки. Аминокислоты, входящие в состав белков, в связи с наличием карбоксильной и аминной групп обладают амфотерными свойствами. Изоэлектрическая точка — значение рН среды, при котором аминокислота нейтральна. В изоэлектрической точке белковые молекулы имеют, как правило, наименьшую растворимость и склонны к ассоциации.

Ферменты

Ферменты, или энзимы, — белки с каталитическими свойствами (то есть специфические белки, являющиеся биологическими катализаторами). Многие ферменты выделены в виде высокоочищенных белковых препаратов, широко применяемых в различных отраслях промышленности (например, медицинской, пищевой, лёгкой, химической). Для производства протеолитических ферментов в промышленных масштабах за рубежом используют плоды дынного дерева, из которого получают папаин и химопапаин; побеги и листья инжира, из которого получают фицин; плоды, стебли и отходы переработки ананасов, из которых выделяют бромелин. В лаборатории фитоферментных препаратов ГНЦЛС (Харьков) впервые получены растительные ферменты медицинского назначения различной специфики действия: липаза из семян чернушки дамасской, уреазы из семян столовых арбузов, β -амилаза из проросших семян пшеницы, β -галактозидаза из семян гороха.

Каждый фермент имеет специфический аминокислотный состав, аминокислотную последовательность и структуру, что определяет высокую специфичность его действия. В отличие от неактивных белков ферменты содержат в своей структуре особый участок — активный центр, участвующий в каталитических процессах. В состав активного центра обычно входят сульфгидрильная, гидроксильная, карбоксильная группы, аминогруппа, радикалы аминокислот.

По химическому строению ферменты могут быть простыми и сложными. Простые ферменты состоят только из белка и при гидролизе образуют только аминокислоты, сложные состоят из простетической группы (кофермента) и простого белка (апофермента). К сложным относят, например, большинство ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные процессы, к простым — большинство гидролитических ферментов.

Методы удаления ферментов

Ферменты обуславливают разрушение действующих веществ (в частности, гликозидов) и понижение биологической активности фитопрепаратов. Для сохранения биологической активности фитохимических препаратов необходимо предусмотреть меры для быстрого удаления или инактивации ферментов. При этом следует учитывать их высокую специфичность (действие каждого фермента строго ограничено одним или несколькими, родственными по структуре субстратами) и высокую лабильность (каталитическое действие ферментов зависит от температуры и рН среды, ферментативные процессы не происходят при температуре выше 70 °С). Так, при производстве соков из свежего растительного материала первичное извлечение (отжатый сок), содержащее ферменты, обрабатывают крепким спиртом для денатурации белковых веществ. С целью инактивации ферментов его быстро нагревают до 75–78 °С, выдерживают при этой температуре в течение 30 мин, затем быстро охлаждают (во избежание разложения лекарственных веществ). Инактивация ферментов при нагревании сходна с тепловой денатурацией растворимых белков. Денатурация ферментов в водных растворах начинается примерно при тех же температурах, при которых инактивируются белки. Полная инактивация ферментов совпадает с моментом полной денатурации белка. При температуре 100 °С денатурация белков и инактивация ферментов наступают почти мгновенно.

Кроме нагревания, и другие химические и физические факторы, вызывающие денатурацию растворимых белков, вызывают разрушение ферментов. Например, они подобно белкам осаждаются спиртом, ацетоном и серноокислым аммонием. Так, в технологии густого экстракта из листьев трилистника для сохранения действующих веществ (гликозидов, легко подвергающихся гидролизу) и инактивации ферментов в качестве экстрагента применяют кипящую воду.

Углеводы (полисахариды)

В растительном сырье углеводы составляют 85–90%. Углеводы служат основным питательным и главным опорным материалом для растительных клеток и тканей. Особое значение имеют коллоидные полисахариды — растворимые в воде углеводы. К ним относят камеди, слизи, пектиновые вещества. В процессе производства фитопрепаратов они переходят в водную вытяжку, увеличивают её вязкость, значительно превышающую вязкость растворов желатина, яичного белка и др. (рис. 4-24).

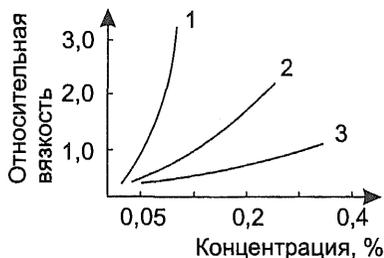


Рис. 4-24. Зависимости вязкости растворов полисахаридов от концентрации. 1 — слизь ржаного семени; 2 — раствор желатина; 3 — раствор яичного альбумина.

Вязкие растворы плохо проникают через фильтрующие ткани. Кроме того, полисахариды под влиянием, например, разведённых кислот подвергаются гидролитическому расщеплению, образуя моносахара (глюкозу, галактозу, маннозу и др.), служащие хорошей питательной средой для микрофлоры, поэтому водные извлечения нестойкие.

Некоторые вещества из группы коллоидных сахаридов применяют в медицине. Так, слизи льняного семени, клубня салепа (ятрышника) и корня алтея используют как смягчающие и обволакивающие средства при заболевании верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Пектиновые вещества, содержащиеся в листьях подорожника большого, применяют при лечении язв желудка. Однако, как правило, коллоидные полисахариды рассматривают как балластные вещества, подлежащие удалению.

В химическом отношении камеди, слизи и пектиновые вещества представляют собой смеси веществ различного состава. Их относят к полисахаридам, содержащим кислотные группировки и состоящим из кальциевых, калиевых, магниевых солей нескольких кислот. При их гидролизе могут отщепляться манноза, галактоза, гексозамины, глюкуроновая, галактуроновая, а также серная и уксусная кислоты и другие вещества.

Камеди и слизи. По химическому составу камеди и слизи не различаются. Однако в камедях степень полимеризации выше, влаги в них меньше. Камеди — результат перерождения слоёв слизи, вытекающей из клеток, появляются на повреждённых участках растения в виде стекловидных затвердений. Камеди выполняют барьерную функцию, предохраняя растения от проникновения через трещины и раны бактерий. По степени кислотности камеди и слизи подразделяют на кислые и нейтральные.

- Кислотность кислых полисахаридов обусловлена наличием глюконовой и галактуроновой кислот (рис. 4-25). Барьерные функции выполняют кислые полисахариды. Защитные функции основного межклеточного вещества в значительной мере зависят от содержания в нём гиалуроновой кислоты (рис. 4-26), входящей в состав мукопротеидов и мукополисахаридов. Камеди имеют большие «открытые» гибкие молекулы, в которых вторичные силы межмолекулярного взаимодействия (например, водородные связи и дипольные силы) насыщены молекулами воды. В эту же группу включены полисахариды, кислотность которых обусловлена наличием сульфогрупп (рис. 4-27). Этот тип камедей в высших растениях не обнаружен, но они содержатся в больших количествах в водорослях.
- Нейтральные полисахариды. Эти камеди обычно представляют собой глюкоманнаны или галактоманнаны. Они чаще содержатся в семенах растений и играют роль запасных веществ. Глюко-

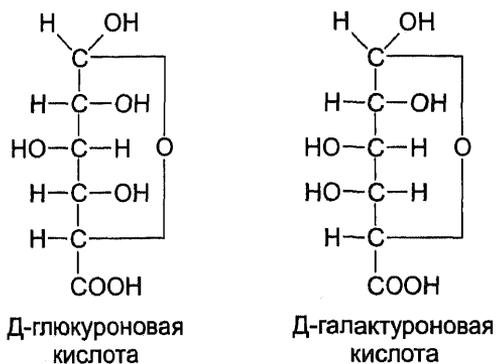


Рис. 4-25. Виды кислот.

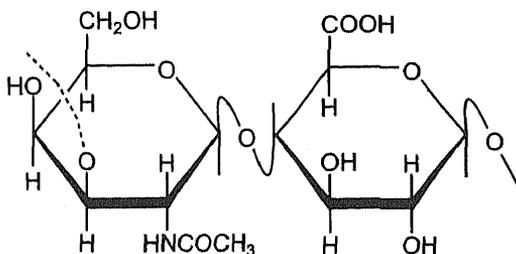


Рис. 4-26. Гиалуроновая кислота.

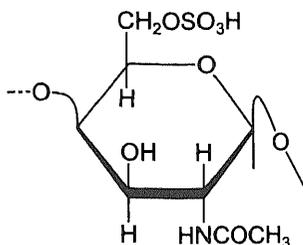


Рис. 4-27. Химическая структура сульфокислоты (α -N-ацетил-амино-галактозо-серной кислоты).

маннаны представляют собой прямую цепь, состоящую из глюкопиранозных и маннопиранозных остатков, соединённых β -1-4-связями (количество остатков глюкозы вдвое больше остатков маннозы). Галактоманнаны (рис. 4-28) состоят из галактопиранозных и маннопиранозных остатков (соотношение галактозы и маннозы различается). Нейтральные полисахариды входят в состав многих слизей, главным образом, в виде соединений с белками (гликопротеиды).

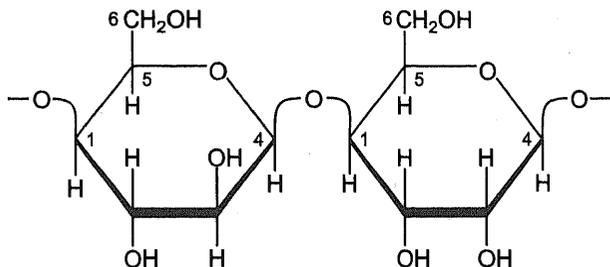


Рис. 4-28. Строение нейтральных полисахаридов.

Пектиновые вещества. К коллоидным полисахаридам относят и пектиновые вещества (комплексная группа кислых полисахаридов), входящие в состав практически всех растений. В большом количестве они содержатся в плодах и корнях, в незначительном — во всех органах растений. В 1943 г. комитетом Американского химического общества принята общепризнанная номенклатура пектиновых веществ. Пектиновыми веществами называют производные углеводов (природные полимеры), состоящие из остатков D-галактуроновой кислоты, образующие цепи полигалактуроновых кислот (рис. 4-29).

• Высокомолекулярные полигалактуроновые кислоты называют пектовыми кислотами, а их соли (нормальные или кислые) — пектатами.

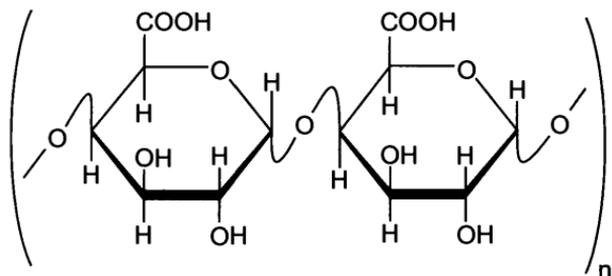


Рис. 4-29. Полигалактуроновая кислота.

- Высокомолекулярные полигалактуроновые кислоты, небольшая часть карбоксильных групп которых этерифицирована метиловым спиртом, называют пектиновыми кислотами, их соли — нормальными или кислыми пектинатами. Пектиновые кислоты, часть карбоксильных групп которых в различной степени этерифицирована или нейтрализована, называют пектинами.

Пектиновые вещества могут содержать также большое количество нейтральных сахарных компонентов (α -арабинозу, D-галактозу, α -рамнозу). Между блоками галактурановой кислоты вклиниваются остатки моносахаров. При этом содержание галактурановой кислоты находится в пределах 78–83%.

Растворимость пектиновых веществ в воде зависит от ряда факторов, в первую очередь, от степени полимеризации. С увеличением размеров молекул растворимость пектиновых веществ уменьшается. Пектинаты калия, натрия и аммония, а также продукты взаимодействия пектиновых кислот с аминами хорошо растворимы в воде. Соли пектиновых кислот с тяжёлыми металлами не растворимы в воде. В органических растворителях пектиновые вещества обычно не растворимы.

Пектиновые соединения могут быть выделены из водных растворов осаждением с помощью органических растворителей (спирта или ацетона). Чем выше молекулярная масса вещества, тем лучше оно осаждается (после коагуляции).

Способность пектиновых веществ образовывать гели в присутствии сахара и солей кальция используют в пищевой промышленности для приготовления желе, повидла и т.д.

Методы удаления углеводов

Процесс разрушения сложной цепи полисахаридов ускоряется в присутствии минеральных кислот, ферментов. Полисахариды можно разложить действием окислителей (хлора, брома), а также ультразву-

ковых волн, обладающих деполимеризирующим действием. Однако не все перечисленные методы применимы в технологии фитопрепаратов (экстрактов), так как в них нельзя вводить вещества, вредные для человека или разрушающие лекарственные вещества. В производстве экстрактов для удаления коллоидных полисахаридов используют следующие методы.

- Осаждение полисахаридов путём добавления этилового спирта или ацетона, вызывающего изменение их растворимости вследствие разрушения гидратной оболочки.
- Разрушение полисахаридов путём ферментации. К извлечению добавляют ферменты, катализирующие процесс гидролиза по ацетальным связям до олигосахаридов и моносахаридов, содержание которых допустимо в экстрактах. Например, в процессе производства холосаса для разрушения пектиновых веществ применяют ферментативный гидролиз с помощью фермента пектиназы. При этом пектиновые вещества разрушаются по гликозидным связям с образованием сахаров, растворимых в воде. Вязкость раствора при этом уменьшается, фильтрация улучшается.
- Осаждение путём добавления солей тяжёлых металлов (ацетата свинца и др.) используют при производстве новогаленовых препаратов.
- Высаливание (удаление растворимых полисахаридов за счёт дегидратации под влиянием солей, что приводит к их осаждению).

Последние два метода используют при получении индивидуальных веществ в очищенном виде.

Липиды

Липиды — органические вещества, не растворимые в воде и хорошо растворимые в органических растворителях (экстрагентах). По своей структуре липиды представляют собой сложные эфиры жирных кислот. Липиды подразделяют на четыре группы: жиры и жирные масла, воски, фосфолипиды, гликолипиды.

Жиры и жирные масла (содержатся во всех частях растения: в вегетативных органах — до 5%, в плодах и семенах — 30–50%) состоят почти исключительно из триглицеридов жирных кислот, представляют собой сложные эфиры глицерина и высокомолекулярных жирных кислот. Общая формула триглицеридов представлена на рис. 4-30.

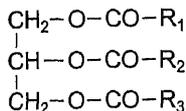


Рис. 4-30. Общая формула триглицеридов. $\text{R}_{1,2,3}$ — радикалы жирных кислот.

В природных липидах обнаружено более 200 различных жирных кислот, преобладают жирные кислоты с чётным количеством углеродных атомов (8–24). Жирные кислоты с короткой цепью (менее 8 атомов, например капроновая, масляная кислоты) в состав триглицеридов не входят, но могут присутствовать в свободном виде, обуславливая запах жиров. Большинство жиров содержит 4–7 главных жирных кислот. До 75% мирового производства (запаса) растительных жиров составляют триглицериды трёх кислот: пальмитиновой, олеиновой и линолевой. Входящие в состав триглицеридов жирные кислоты могут быть насыщенными и ненасыщенными. Если в состав жиров входят предельные (насыщенные) кислоты (лауриновая — $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$, пальмитиновая — $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$, стеариновая — $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$), жиры имеют твёрдую консистенцию. Жиры, содержащие непредельные ненасыщенные жирные кислоты, жидкие, их подразделяют на следующие группы.

1-я группа. Невысыхающие масла (триглицериды), содержащие олеиновую кислоту ($\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$), например миндальное и персиковое масла (в структуре имеют одну двойную связь).

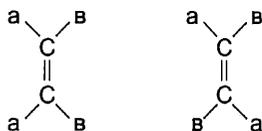
2-я группа. Полувысыхающие масла, содержащие линолевую кислоту ($\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$), например подсолнечное масло (две двойные связи).

3-я группа. Высыхающие масла, содержащие линоленовую кислоту ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$), например льняное и конопляное масла (три двойные связи).

Свойства жиров

- **Высыхание** — сложный физико-химический процесс, начинающийся с окисления метиленовых групп, соединённых между собой двойной связью, с последующей полимеризацией. Образование высокополимерных соединений сопровождается повышением их вязкости и ухудшением растворимости в масле. Намазанные тонким слоем масла первой группы не высыхают, остаются без изменений. Масла 2-й и 3-й групп образуют мягкую эластичную плёнку. Способность некоторых масел к высыханию широко используют в народном хозяйстве (лакокрасочной промышленности). В медицине необходи-

мы невысыхающие масла, их используют для парентерального введения лекарств (в ампульном производстве применяют персиковое и миндальное масла). В ненасыщенных жирных кислотах двойная связь создаёт возможность существования двух стереоизомерных форм (рис. 4-31). В естественных жирных кислотах наиболее распространена цис-форма. Если в состав триглицеридов входит оксикислота, например 12-оксиолеиновая кислота [рицинолеиновая, $C_{17}H_{32}(OH)COOH$] из касторового масла, свойства масла меняются. Оно растворяется в 90% этиловом спирте, хуже — в неполярных органических растворителях, становится оптически активным.



Цис-форма Транс-форма

Рис. 4-31. Стереоизомерные формы ненасыщенных жирных кислот.

- **Омыление.** Триглицериды жирных кислот способны к превращениям, характерным для сложных эфиров. Так, под влиянием едких щелочей происходит расщепление эфирной связи (омыление), сопровождающееся образованием свободного глицерина и щелочных солей жирных кислот (мыл). Расщепление может происходить под действием кислот или ферментов (липазы).
- **Прогоркание** — сложный физико-химический процесс порчи жира с приобретением неприятных запаха и вкуса при хранении в неблагоприятных условиях. Выделяют следующие типы прогоркания: гидролитическое расщепление (под влиянием ферментов) на глицерин и кислоты, которому способствуют тепло и влага, окислительное расщепление (ускоряется после гидролиза, то есть при наличии свободной кислоты). Часто прогоркание жиров обусловлено окислением ненасыщенных жирных кислот кислородом воздуха. Выделяют следующие методы окислительного прогоркания.
 - Самоокисление происходит под влиянием кислорода воздуха на свету и не связано с ферментативным процессом. Кислород присоединяется по месту двойной связи и образует перекиси (рис. 4-32). В результате расщепления перекиси образуются соединения, обладающие неприятным вкусом и запахом. Прогоркание происходит при контакте с кислородом воздуха. Этому процессу спо-

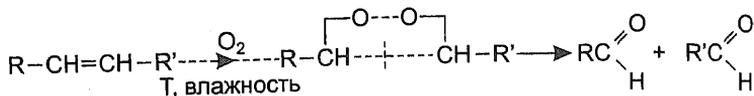


Рис. 4-32. Схема самоокисления жиров.

собствуют влажность и повышение температуры. Часто в маслах содержатся антиоксиданты (витамин Е), повышающие устойчивость масел при хранении.

- Окисление под действием ферментов (липооксидаз), катализирующих процесс окисления кислородом воздуха. Кислород может присоединяться к углеродному атому, соединённому с двойной связью. Образуются гидроперекиси, способные окислять другие вещества, находящиеся в сырье, например аскорбиновую кислоту. Перекиси и гидроперекиси подвергаются дальнейшему окислению с образованием альдегидов и кетонов.

Воски — сложные эфиры жирных кислот [пальмитиновой ($\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$), стеариновой ($\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$)] и высокомолекулярных одноатомных спиртов [церилового ($\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{OH}$) и мирицилового ($\text{C}_{30}\text{H}_{61}\text{OH}$)]. Растительные воски имеют твёрдую консистенцию, по физико-химическим свойствам близки к жирам, но в отличие от последних трудно омыляются растворами щёлочей. Омыляют воски спиртовыми растворами щёлочей и при нагревании. Воски легко подвергаются гидролизу под действием ферментов. Растительные воски представляют собой отложения на поверхности тканей (листьев, стеблей, плодов), т.е. содержатся в покровных тканях растений.

Фосфолипиды (фосфатиды) — триглицериды жирных кислот, где один из гидроксильных глицирина этерифицирован фосфорной кислотой, в свою очередь связанной с азотистым основанием. Наиболее распространённым азотистым основанием является холин. Один из представителей фосфолипидов — фосфатидилхолин (лецитин) (рис. 4-33). Он обнаружен во всех тканях растительного и животного происхождения. Его содержание в семенах масличных растений

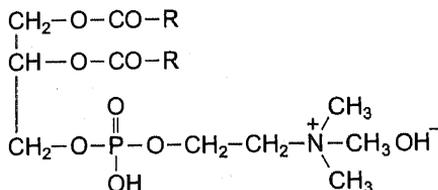


Рис. 4-33. Структурная формула фосфатидилхолина (лецитина).

может достигать 1–1,5%. Одна из важнейших функций лецитина — влияние на проницаемость клеточных мембран. Лецитин представляет ценность для медицины и как вещество, обладающее высокой эмульгирующей способностью. Для промышленных целей лецитин и другой фосфатид кефалин (1- α -фосфатидилэтаноламин) получают из соевых бобов, используют, например, в производстве шоколада, маргарина. Природные липиды в нативном состоянии могут иметь ещё более сложное строение, выделенные путём экстракции продукты предположительно образуются при их деградации.

Гликолипиды — липиды, в которых глицерин связан гликозидной связью с углеводом (рис. 4-34). Они составляют большинство липидов зелёных листьев, где их концентрация приблизительно в 5 раз превышает концентрацию фосфолипидов.

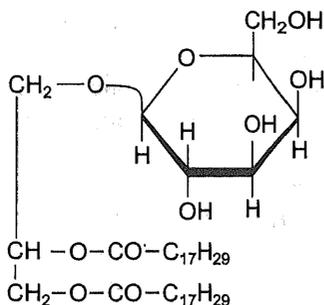


Рис. 4-34. Структурная формула гликолипидов.

Методы удаления липидов

1. Предварительное обезжиривание растительного сырья путём обработки неполярными растворителями (бензином, этиловым или петролевым эфиром). Метод используют редко в связи с необходимостью большого количества экстрагента, что определяет трудности в аппаратном оформлении при его удалении, повышение требований к соблюдению правил техники безопасности, проведение сушки растительного материала для дальнейшего экстрагирования. Более целесообразно удаление жироподобных балластных веществ обработкой предварительно сконцентрированной вытяжки. В этом случае процесс менее трудоёмок и технологически проще. Этот метод используют при получении сухого экстракта чилибухи.

2. Замена одного экстрагента другим, например неполярного полярным. Неполярный экстрагент отгоняют, на конечном этапе отгон-

ки добавляют воду, затем оставшийся экстрагент удаляют полностью. Можно кубовый остаток обрабатывать небольшими порциями воды. Метод применим, если лекарственные вещества растворимы в воде. Маслянистый осадок балластных веществ обычно отделяют на суперцентрифугах. Этот способ используют в технологии экстрактов крапивки и чернойгорки.

Смолы

Смолы являются продуктами вторичного метаболизма. Они образуются в растениях как побочный продукт при обмене веществ и выполняют защитную функцию. Подобно эфирным маслам (часто вместе с ними) они содержатся в межклеточных пространствах, вместилищах или смоляных ходах. При повреждении растения смолы выделяются, заполняя повреждённый участок ткани и предотвращая испарение влаги, а также проникновение микроорганизмов внутрь. Смолы обладают бактерицидным действием. В растениях смолы часто находятся в смеси с камедями или эфирными маслами.

Физические свойства. Смолы обычно растворимы в спирте и некоторых других органических растворителях (эфире, дихлорэтане, ацетоне, хлороформе и т.д.), не растворимы в воде и не перегоняются с водяным паром. Смолы — очень устойчивые соединения (не прогоркают, не загнивают, не портятся), при продолжительном хранении на свету самоокисляются и становятся мало растворимыми. К типичным смолам относят янтарь (смолу хвойных деревьев). По консистенции различают смолы жидкие, мягкие и твёрдые.

Химический состав. Природные смолы, подобно другим продуктам, полученным из растений, представляют собой смеси разнородных веществ. В смолах преобладают гидроциклические и ароматические соединения (часто являющиеся продуктами окисления и полимеризации эфирных масел), подразделяемые на четыре группы.

1. Смоляные спирты, или резинолы, содержащие одну или несколько гидроксильных групп. Смоляные спирты находятся в смолах в свободном состоянии, иногда в виде эфиров. В качестве спиртов в смолах присутствуют как дитерпеновые циклические алкоголи, так и тритерпеновые спирты с тридцатью углеродными атомами.

2. Смоляные, или резиноловые, кислоты — типичные карбоксильные производные дитерпенов. Они обладают явно выраженным кислотным характером и могут образовывать хорошо кристаллизующиеся соли. Смоляные кислоты преобладают в смолах в свободном состоянии.

3. Сложные эфиры — резины — образуются соединением смоляных кислот и спирта, могут соединяться с ароматическими кислотами (бензойной, салициловой и др.).

4. Индифферентные вещества — резены — в химическом отношении очень стойкие, выдерживают действие щелочей и кислот (в том числе сильных). Предположительно резены — углеводороды сескви- и политерпенового ряда. Резены придают особые свойства смолам: возможность длительного хранения, химическую устойчивость. Так, янтарь содержит в составе более 70% резенов и хранится несколько веков без изменений. В технике смолы используют в качестве лаков, пластмасс и т.д. В медицине применяют наружно некоторые смолы-бальзамы (пихтовый бальзам, живицу). При пероральном приёме смолы могут вызывать побочные явления: тошноту, боли в желудке или кишечнике, поэтому они как балластные вещества обычно подлежат удалению.

Методы удаления

1. Смолы вместе с жироподобными веществами удаляют путём обработки растительного сырья перед экстракцией лекарственных веществ органическими растворителями.

2. Из вытяжки смолоподобные вещества, как и липиды, можно осадить при замене органического растворителя водой. В воду переводят соединения, которые необходимо выделить из данного сырья (например, алкалоиды, гликозиды), а смолы как побочный продукт отделяют на стадии очистки.

ТП.4. Отстаивание и фильтрование вытяжек

В процессе экстрагирования лекарственного сырья из разрушенных клеток растительного материала в извлечение переходят (механически вымываются) белки, слизи, мельчайшие частички оболочек органоидов и ряд малорастворимых веществ. В результате воздействия ферментов и различных окислительно-восстановительных процессов в извлечении также образуется дополнительная взвесь. Для облегчения удаления осадка и его формирования извлечения отстаивают при пониженной температуре (ниже 10 °С) в течение 2 сут и более (требования ГФ XI, вып. 2, с. 166). В этих условиях резко снижается растворимость труднорастворимых соединений и быстрее формируется осадок. Это предотвращает возможность образования осадка, недопустимого в процессе хранения жидких фитопрепаратов в складских помещениях, где обычно поддерживают низкую температуру. В ряде

случаев извлечения освобождают от балластных веществ осаждением с помощью органических растворителей (этанол, метанол, ацетона), разрушающих гидратную оболочку белковых молекул, или кипячением (коагуляцией под влиянием тепловой денатурации). Для удаления смолообразных балластных веществ к извлечению добавляют адсорбенты (активированный уголь, тальк), адсорбирующие смолы и способствующие их осаждению.

После отстаивания извлечения отделяют от осадка методом декантации из отстойников (седиментаторов), чаще путём фильтрации. Фильтрование водных вытяжек принципиально не отличается от фильтрования водных растворов, т.е. его осуществляют на фильтрах, работающих под вакуумом (нутч-фильтрах), под давлением (друк-фильтрах) или на фильтрпрессах. Если образуется тонкодисперсный осадок, для разделения фаз целесообразно использовать центробежные сепараторы. Фильтрование легковоспламеняющихся жидкостей (спиртовых, эфирных и др.) представляет определённые трудности в связи с возможностью воспламенения и взрыва паров экстрагента с воздухом. Поэтому для фильтрации подобных вытяжек используют друк-фильтры, работающие под давлением азота, углекислого газа, флегматизированного воздуха.

4.5.2.2. Выпаривание вытяжек

Процесс выпаривания в производстве фитопрепаратов — важная ТС, от условий проведения которой в значительной степени зависят качество и выход готовой продукции. Выпаривание проводят с целью удаления растворителя (экстрагента) и получения концентрированных остатков экстрактивных веществ, в том числе для изготовления густых и густоватых экстрактов. Стадия выпаривания на производстве наиболее энергоёмкая, на процесс расходуется большое количество тепла. Теплоносителем обычно служит греющий водяной пар, для выпаривания вытяжек с термолабильными веществами используют нагретую воду. Для создания выпарных установок применяют углеродистые и легированные стали, включающие никель и другие металлы. В каждом случае необходима рациональная организация процесса выпаривания, что позволяет обеспечить максимальную производительность выпарной установки при минимальных затратах тепла и металла.

Для концентрирования извлечений в производстве фитопрепаратов используют вакуум-выпарные установки, имеющие следующие преимущества.

- При выпаривании в вакууме возможно проведение процесса при более низких температурах, что важно в случае концентрирования растворов термолабильных веществ, какими являются природные соединения лекарственных растений.
- При разрежении увеличивается полезная разность температур (движущая сила процесса выпаривания) между греющим агентом и раствором, что позволяет интенсифицировать процесс, уменьшить поверхность нагрева аппарата (при прочих равных условиях).
- Достигается наибольший коэффициент теплопередачи, так как кипение в условиях вакуума протекает интенсивнее, легче удаляются газы, мешающие теплопередаче.

Интенсивность процесса выпаривания определяется числовыми значениями коэффициента теплопередачи и полезной разности температур: чем они больше, тем интенсивнее протекает выпарка. Этот вывод вытекает из основного уравнения теплопередачи:

$$Q = K \times F \times \Delta t_{cp} \times \tau,$$

где Q — количество теплоты, дж; τ — время, с; Δt — полезная разность температур между теплоносителем и вытяжкой, определяющая среднюю движущую силу процесса теплопередачи (температурный напор); K — коэффициент теплопередачи, определяющий среднюю скорость передачи тепла вдоль всей поверхности теплообмена (F , м²) и вычисляемый по формуле:

$$K = \frac{Q}{F \times \Delta t \times \tau} = \frac{\text{Дж}}{\text{м}^2 \cdot \text{с} \cdot \text{град}} = \frac{\text{Вт}}{\text{м}^2 \cdot \text{град}},$$

где K — коэффициент теплопередачи; Q — количество теплоты, дж; τ — время, с; Δt — полезная разность температур между теплоносителем и вытяжкой, определяющая среднюю движущую силу процесса теплопередачи (температурный напор); F — площадь поверхности теплообмена; м².

Принципиальная схема вакуум-выпарной установки представлена на рис. 4-35.

Если при выпаривании удаляют ценный растворитель, используют поверхностные конденсаторы, если при этом удаляется вода, используют менее дорогие в эксплуатации конденсаторы смешения (прямоточные или противоточные), что значительно сокращает расход хладоагента. Для нормальной работы барометрического конденсатора смешения противоточного типа (рис. 4-36) необходимо непрерывно отводить смесь охлаждающей воды и конден-

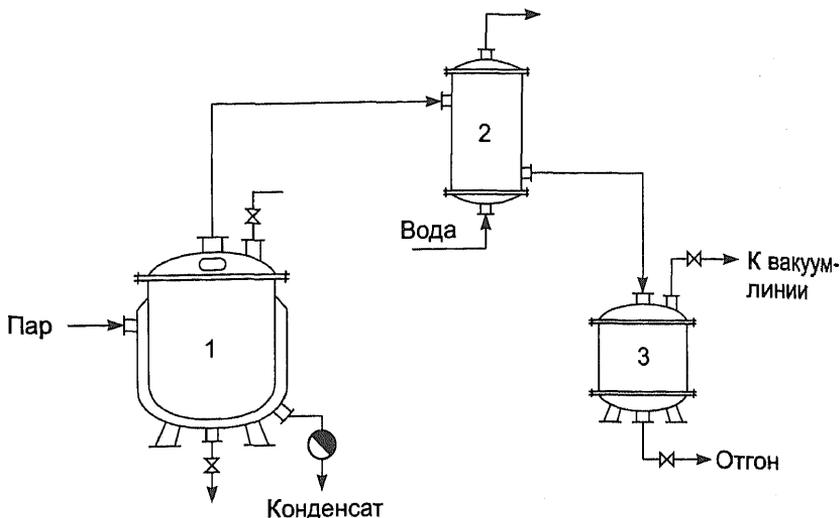


Рис. 4-35. Принципиальная схема вакуум-выпарной установки. 1 — испаритель; 2 — конденсатор; 3 — сборник для отгона растворителя. На схеме указано подключение необходимых коммуникаций. Вакуум-линию подключают к сборнику отгона (в верхнюю часть).

сата. Эту операцию осуществляют при помощи барометрической трубы, высота которой (H) должна быть такой, чтобы столб жидкости в ней уравновешивал разность давлений в конденсаторе и атмосфере.

- Если внешнее (барометрическое) давление равно B и абсолютное давление в конденсаторе — P_k , то высота, на которую поднимается вода в барометрической трубе под действием разности давлений, составит $(B - P_k) / \rho g$ (м). Избыток воды сверх этой высоты будет стекать в барометрический сосуд.
- Для обеспечения непрерывного потока воды высота барометрической трубы должна быть больше $(B - P_k) / \rho g$ на величину потеряннго напора h_n вследствие гидравлических сопротивлений. Учитывая возможные колебания давлений B и P_k , во избежание затопления конденсатора предусматривают дополнительный запас высоты (0,5 м). Таким образом, требуемая рабочая высота барометрической трубы будет равна:

$$H = \frac{B - P_k}{\rho \times g} + h_n + 0,5 \text{ м,}$$

где g — ускорение силы тяжести; ρ — плотность.

Побочные явления, наблюдаемые при выпарке

1. Инкрустация — образование накипи. Накипь при выпаривании извлечений образуется в результате коагуляции некоторых веществ (белков) или при разложении гидрокарбонатов кальция и магния, а также при разложении кальциевых, магниевых солей органических кислот (лимонной, тиглиновой и др.). Накипь отлагается на поверхности нагрева и снижает коэффициент теплопередачи. Для предотвращения её образования производят перемешивание жидкости, используя лопастные мешалки якорного типа, мешалки комбинированного действия, удаляющие со стенок накипь. Значительно снижает возможность образования накипи циркуляция выпариваемого раствора.

2. Температурная депрессия — разность между температурой кипения раствора и температурой кипения чистого растворителя при одинаковом давлении. Значение температурной депрессии зависит от природы растворённого вещества и растворителя, концентрации

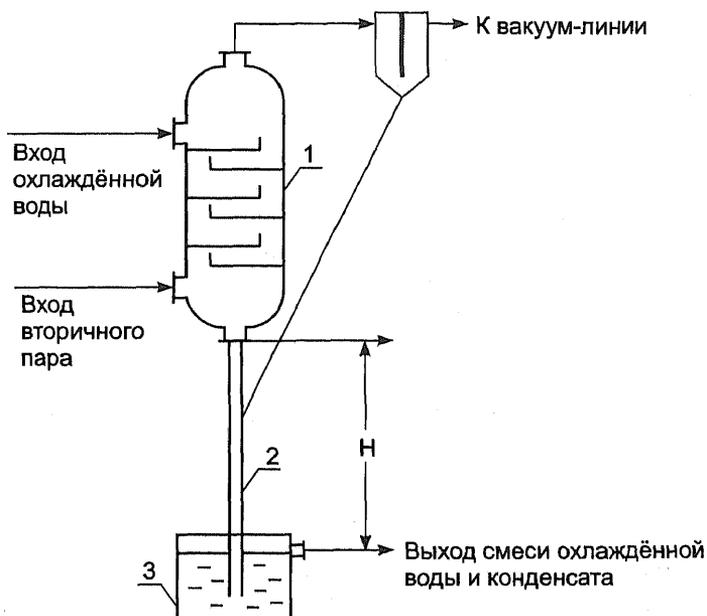


Рис. 4-36. Барометрический конденсатор смешения. 1 — конденсатор; 2 — барометрическая труба; 3 — сосуд с водой для образования гидравлического затвора.

раствора и давления. В справочной литературе приведены величины депрессии для различных растворов (при атмосферном давлении). В условиях вакуума нужно знать лишь температуру кипения растворителя, а величина депрессии сохраняется (согласно закону Рауля); её нужно прибавить, чтобы получить температуру кипения раствора. При упаривании извлечений из растений всегда используют растворы. По мере упаривания (удаления растворителя-извлекателя) температура кипения оставшегося раствора будет соответственно увеличиваться, что необходимо учитывать при выпарке. Таким образом, во избежание перегрева и разложения термолабильных веществ в конце процесса необходимо создание более глубокого вакуума.

3. Гидростатическая депрессия, или гидростатический эффект. Давление в верхнем и нижнем слоях жидкости в выпарном аппарате будет неодинаково, поэтому и температура кипения раствора по всей высоте аппарата различна. В наиболее глубоких слоях температура кипения раствора больше, так как пузырьки пара должны проникать через слой, преодолевая давление столба жидкости. Для сведения к минимуму гидростатического эффекта в современных аппаратах выпарку проводят в тонком слое жидкости.

4. Пенообразование. Многие растительные извлечения (особенно вытяжки, содержащие сапонины) при упаривании сильно пенятся. Для уменьшения потерь при выпарке сильно пенящихся жидкостей используют аппараты с большим паровым пространством (коэффициент заполнения приблизительно равен 0,5), перед выпариванием жидкость профильтровывают, выпаривание производят при перемешивании, во время выпарки периодически открывают воздушки, чтобы сбить пену, но это замедляет процесс выпарки. Все перечисленные мероприятия недостаточно эффективны. Для снижения пенообразования в ряде случаев применяют пеногасители. Лучшие результаты получены при использовании силиконов (кремнийорганических веществ). Механизм их действия основан на том, что гидрофобные макромолекулы силиконового полимера, занимая большой участок поверхностного слоя, нарушают его структуру и прочность, и пена разрушается. Структура кремнийорганического полимера ПМС-200 (полиметилсилоксана) представлена на рис. 4-37. ПМС-200 используют в виде 50% эмульсии. Чтобы достичь эффекта пеногашения при выпаривании к извлечениям из растительного сырья достаточно добавлять небольшое количество силиконов (к водным жидкостям — 0,005%, к спиртовым — 0,002%).

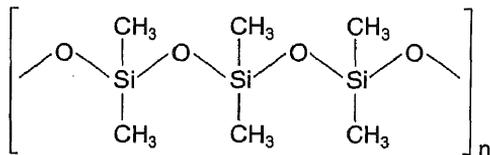


Рис. 4-37. Химическая структура кремнийорганического полимера ПМС-200.

5. Брызгоунос — потеря извлечения в виде тумана, мелких капелек, образующихся из-за вспенивания жидкости или большой скорости вторичного пара, механически увлекающего за собой частицы жидкости. Для уменьшения потерь за счёт брызгоуноса и пенообразования на пути движения паров ставят ловушки (рис. 4-38). В подобных ловушках случайно переброшенная жидкость отделяется от пара, так как в результате увеличения объёма скорость пара снижается, капли оседают, жидкая фаза возвращается в испаритель.

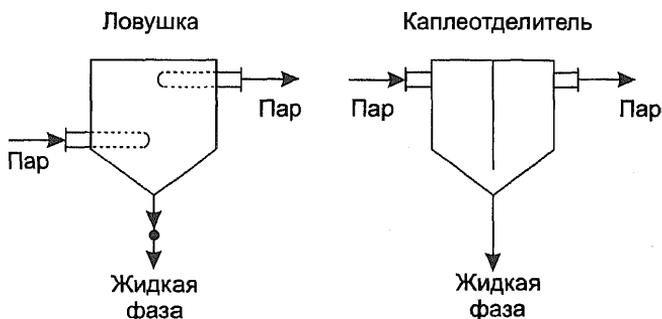


Рис. 4-38. Схема устройства для улавливания капель.

Для концентрирования извлечений из растительного сырья используют различные схемы выпарных установок периодического и непрерывного действия. Выбор типа выпарной установки определяется масштабами производства, а также целевым назначением.

Многокорпусные выпарные установки

Если из извлечений отгоняют воду как растворитель, целесообразно применение многокорпусных вакуум-выпарных установок с многократным использованием тепла греющего пара (рис. 4-39).

Процесс выпарки в установках этого типа возможен при условии, если в каждом последующем аппарате остаточное давление ($P_{ост}$) будет меньше, чем в предыдущем:

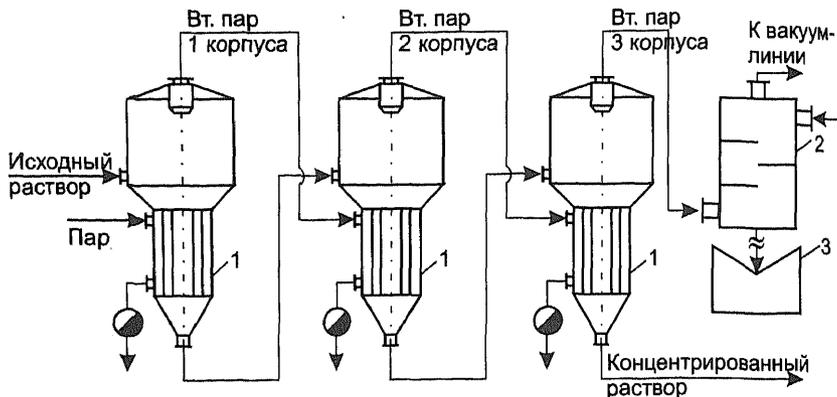


Рис. 4-39. Схема многокорпусной вакуум-выпарной установки с многократным использованием тепла греющего пара. 1 — выпарные аппараты, 2 — конденсатор, 3 — сборник отгона.

$$P_{ост}^1 > P_{ост}^2 > P_{ост}^3$$

Последний аппарат (корпус) соединяется с конденсатором смешения и работает под вакуумом. Зависимость расхода пара от количества корпусов в установке приведена в табл. 4-6. Из таблицы следует, что наиболее целесообразно использовать 3-корпусные установки.

Таблица 4-6. Расход пара в многокорпусной установке

Количество корпусов	Расход пара на испарение жидкости, кг/кг
1	1,10
2	0,57
3	0,40
4	0,30
5	0,27

Вакуум-циркуляционная установка с естественной циркуляцией вытяжки

При частичном концентрировании вытяжки используют установки с естественной циркуляцией (с выносным сепаратором). Принципиальная схема установки представлена на рис. 4-40.

Её применяют в производстве фитохимических препаратов в случаях, когда необходимо сконцентрировать вытяжку на 50%, например для замены растворителя, удаления спирта из спиртоводной вытяжки

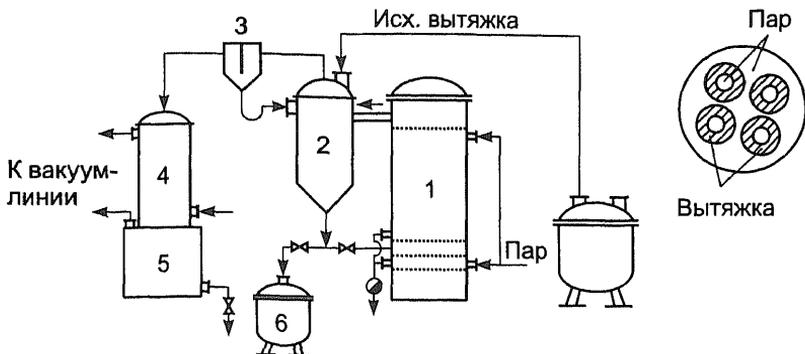


Рис. 4-40. Схема вакуум-циркуляционной установки с естественной циркуляцией вытяжки. 1 — испаритель; 2 — сепаратор; 3 — каплеотделитель; 4 — конденсатор; 5 — сборник отгона; 6 — сборник концентрированной вытяжки.

при очистке от балластных веществ. При этом удаляют спирт, а из водного раствора выпадают балластные вещества (при производстве экстрактов красавки, черногорки — липиды, смолы). Установка включает выпарной аппарат-испаритель (1), в который вмонтированы четыре теплообменника типа «труба в трубе». Благодаря такой конструкции создаётся большая поверхность обогрева вытяжки. Пар подаётся в межтрубное пространство и внутрь трубок. При подаче теплоагента выпариваемый раствор закипает и в виде более лёгкой парожидкостной смеси выбрасывается в сепаратор (2). Здесь вторичный пар отделяется от смеси, в каплеотделителе (3) освобождается от брызг и капель, поступает далее на конденсацию, а раствор из сепаратора переливается снова в испаритель (1). Такую циркуляцию осуществляют несколько раз. Движущей силой естественной циркуляции служит разность гидростатических давлений жидкости в сепараторе и парожидкостной смеси в трубах. Установка компактна, имеет большую производительность по сравнению с обычной выпарной установкой. Скорость выпаривания составляет 150 л/час при $F=1,5 \text{ м}^2$. Коэффициент теплопередачи (K) увеличен в 2–3 раза.

Вакуум-выпарная установка с принудительной циркуляцией

На рис. 4-41 приведена установка, используемая в производстве для получения густых экстрактов, т.е. для большей степени концентрирования вытяжек.

Установка имеет повышенную скорость циркуляции жидкости (до 3–3,5 м/с), что обеспечивает более высокий коэффициент теплопе-

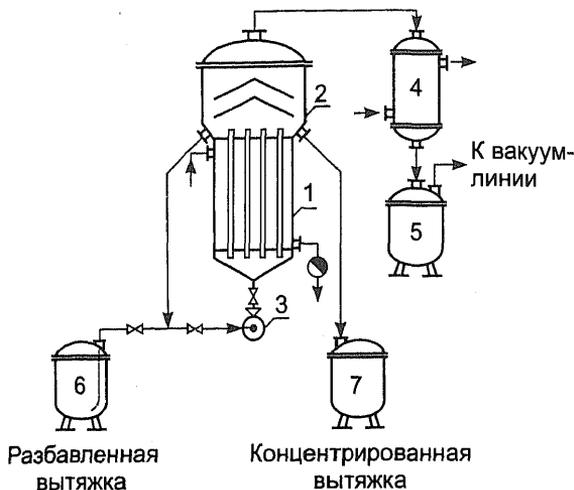


Рис. 4-41. Схема вакуум-выпарной установки с принудительной циркуляцией. 1 — трубчатый испаритель; 2 — сепаратор с отбойниками; 3 — центробежный насос; 4 — конденсатор; 5 — сборник отгона; 6, 7 — приёмники для исходной и концентрированной вытяжек соответственно.

редачи (в 3–4 раза больше, чем на установке с естественной циркуляцией), а также отсутствие загрязнений (препятствие отложению накипи) на поверхности теплообмена. Благодаря принудительной циркуляции, эти выпарные установки можно использовать для концентрирования растворов с большой вязкостью, естественная циркуляция которых затруднена. Для уменьшения уноса брызг и капель в верхней части сепаратора устанавливают отбойники. Установки этого типа имеют преимущества по сравнению с выпарными аппаратами со стабильным слоем вытяжки. По сравнению с более современными тонкоплёночными аппаратами они имеют следующие недостатки: длительность процесса выпарки (лекарственные вещества длительно подвергаются термообработке) и малая производительность (их обычно используют в малотоннажных производствах).

Установки с использованием тонкоплёночных роторных испарителей (РПИ)

Основное достоинство тонкоплёночных роторных испарителей — высокая интенсивность тепло- и массообмена (за счёт устранения отрицательного влияния вязкостных сил подводом механической энергии извне и исключением гидростатического эффекта). В резуль-

тате значительно сокращается время пребывания материала в зоне обработки. Интенсивность теплопередачи в них более чем в 2 раза выше, чем в трубчатых испарителях с полным заполнением трубок. В установках извлечение перемещивается ротором, так что обрабатываемый материал непрерывно движется через аппарат в виде плёнки, соприкасаясь с обогреваемой поверхностью, что способствует достижению высокой производительности выпарки.

Современные конструкции наиболее часто применяемых в производстве тонкослойных роторных аппаратов можно разделить на две группы.

- Группа 1 — аппараты, у которых тепло- и массообмен происходит на внутренней поверхности цилиндрического корпуса (вертикального или горизонтального), снабжённого снаружи рубашками для теплоносителя. Тонкий слой жидкости создаётся на внутренней поверхности корпуса аппарата при помощи роторного устройства.
- Группа 2 — аппараты, у которых тепло- и массообмен происходит на поверхности вращающихся обогреваемых корпусов.

1. Аппараты первой группы применяют наиболее широко, так как неподвижная конструкция корпуса более надёжна и позволяет без затруднения осуществлять его обогрев паром высоких параметров. Аппараты с неподвижным корпусом имеют большие технологические возможности, чем аппараты центробежного типа, и значительно проще по конструкции. Схема наиболее часто используемого вертикального роторно-плёночного аппарата приведена на рис. 4-42. Ротор вращается со скоростью 800–1000 об/мин, диаметр аппарата 0,25–0,30 м, высота аппарата 2,5–3,5 м.

РПИ с неподвижным корпусом могут быть исполнены в следующих двух вариантах.

- Аппараты варианта «РЖ» содержат жёстко закреплённые на валу радиальные лопасти, между концами которых и поверхностью теплообмена имеется небольшой зазор (0,1–2 мм), толщина которого обеспечивает толщину плёнки. Лопасти ротора могут быть выполнены из металла, графита или пластмассы. Аппараты трудоёмки в исполнении и требуют высококвалифицированного обслуживания. Аппараты с цилиндрическим корпусом используют для упаривания извлечений до 1/6 первоначального объёма.
- Аппараты варианта «РП» (с подвижными лопатками) более универсальны, позволяют обрабатывать продукты, загрязняющие поверхность теплообмена. Роторы аппаратов снабжены элементами в виде

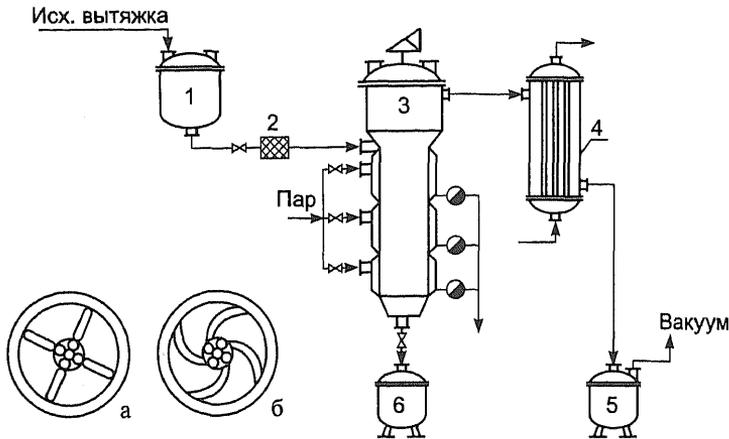


Рис. 4-42. Схема вертикального роторно-плёночного аппарата. 1 — сборник вытяжки; 2 — дозирующее устройство; 3 — роторно-плёночный испаритель; 4 — конденсатор; 5 — сборник дистиллята; 6 — сборник сгущённой вытяжки. Типы ротора: а — «РЖ»; б — «РП».

лопастей, скребков, щёток и т.д., находящихся в контакте с поверхностью теплообмена и «размазывающих» по ней жидкость с одновременным очищением её от отложений. Подобные аппараты с подвижными лопатками пригодны как для нормальной (соотношение количества исходного продукта и концентрата до 6:1), так и для повышенной (соотношение до 50:1) степени упаривания. Корпус аппаратов может быть ступенчатым.

РПИ применяют для концентрирования растворов термолабильных веществ, в том числе вязких (труднотекучих) и пенящихся. На установках такого типа можно получать густые продукты, а также в виде сухого порошка (т.е. густые и сухие экстракты).

2. Аппараты второй группы с вращающейся обогреваемой поверхностью более сложны по конструкции, у них выше эффективность теплопередачи (значительно выше коэффициент теплопередачи). Высокая эффективность и малое пребывание продуктов в зоне повышенных температур позволяет использовать эти аппараты в основном для обработки особо термолабильных веществ (например, в производстве ферментов, эндокринных препаратов). Схема установки, включающей вакуум-выпарной аппарат с вращающейся обогревательной камерой («Центритерм»), представлена на рис. 4-43.

Вращающаяся поверхность обогревается паром или горячей водой. Подаваемая жидкость под влиянием центробежной силы распре-

деляется тонким слоем (толщина слоя плёнки приблизительно 0,1 мм) и стекает вниз, а оттуда центробежной силой выталкивается через патрубок (4) в сборник концентрата (7). Жидкость в состоянии кипения проходит через всю поверхность нагрева в течение нескольких секунд, воздействие температуры на вытяжку очень кратковременно. В крупных промышленных установках поверхность может состоять из нескольких вращающихся конусных тарелок на одном валу. Украинским НИИ химического машиностроения разработаны установки с конической вращающейся поверхностью теплообмена различной производительности.

Технические характеристики РПИ приведены в табл. 4-7.

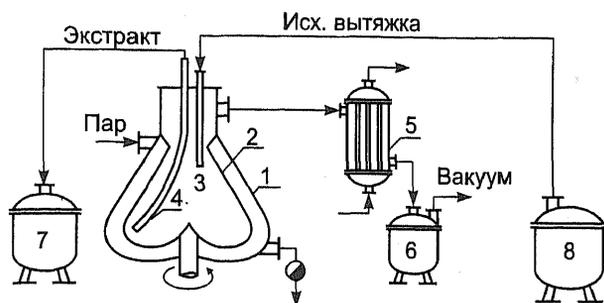


Рис. 4-43. Схема установки, включающей вакуум-выпарной аппарат с вращающейся обогревательной камерой («Центритерм»). 1 — неподвижный корпус; 2 — коническая вращающаяся камера; 3 — питающая труба (для входа вытяжки); 4 — труба для отвода концентрата; 5 — конденсатор; 6 — сборник дистиллята; 7 — сборник сгущённой вытяжки; 8 — сборник исходной вытяжки.

Таблица 4-7. Технические характеристики роторно-плёночных испарителей

Тип РПИ	Площадь поверхности, м ²	Высота, мм	Масса, кг	Потребляемая мощность, квт
РП-160	0,8	3800	1000	1,5
РП-300	1,6	4820	1500	3,0
РП-300	2,0	5430	4100	3,0
РП-600	4,0	8320	5000	4,0
РП-600	6,3	9430	5500	7,5
РП-600	8,0	10800	8800	10,0
РП-800	12,5	11600	13000	14,0
РП-1000	16,0	12550	15000	14,0
РП-1000	20,0	14000	19200	22,0

Снижение энергопотребления в фитохимическом производстве путём внедрения установок безвакуумной концентрации водных экстрактов

Существующие технологические схемы концентрирования водных экстрактов в фитохимическом производстве требуют значительных энергетических затрат. Вода и электроэнергия расходуются на создание вакуума, работу холодильного оборудования и выпарных аппаратов. Установки занимают значительные рабочие площади, металлоёмки и трудоёмки в обслуживании. Один из путей снижения энергозатрат при выпарке водных извлечений — внедрение установок безвакуумной концентрации, работающих на основе двухфазных систем. Они позволяют производить концентрирование при температуре ниже 100 °С без создания вакуума.

Схема установки для концентрирования водных извлечений без использования вакуума представлена на рис. 4-44.

На установке безвакуумной выпарки водного экстракта производят удаление воды из экстракта путём насыщения воздуха парами воды. Из сборника (4) центробежным насосом (6) водное извлечение подаётся на решётку пенного испарителя (1). Одновременно вентилятором (2) под решётку аппарата нагнетается фильтрованный воздух. При прохождении воздуха через решётку и слой экстракта создаётся двухфазная экстракто-воздушная пена. При подаче теплоносителя в теплообменник происходит интенсивное удаление воды из вытяжки. Горячий влажный воздух отводится по трубопроводу в сепаратор (3), а сконцентрированный экстракт поступает в сборник (5). В сепараторе воздух очищается от брызг и отводится за пределы цеха. Брызги (жидкая фаза) стекают в аппарат (4), центробежным насосом водный раствор вновь попадает на решётку пенного испарителя. Циркуляция продолжается до получения экстракта-концентрата определённой плотности, необходимой для дальнейшего проведения ТО. Установка надёжна в работе, имеет высокую производительность (450 л/ч) с поверхностью теплообмена 10 м². Отгон воды происходит при 55 °С. Значительно снижены энергетические затраты на производство.

Пенные испарители по сравнению с РПИ имеют следующие преимущества: экономия приблизительно 74 000 м³ воды и 550 000 кВт · ч электроэнергии в год, снижение металлоёмкости оборудования, сокращение производственных площадей (в 8 раз) и численности об-

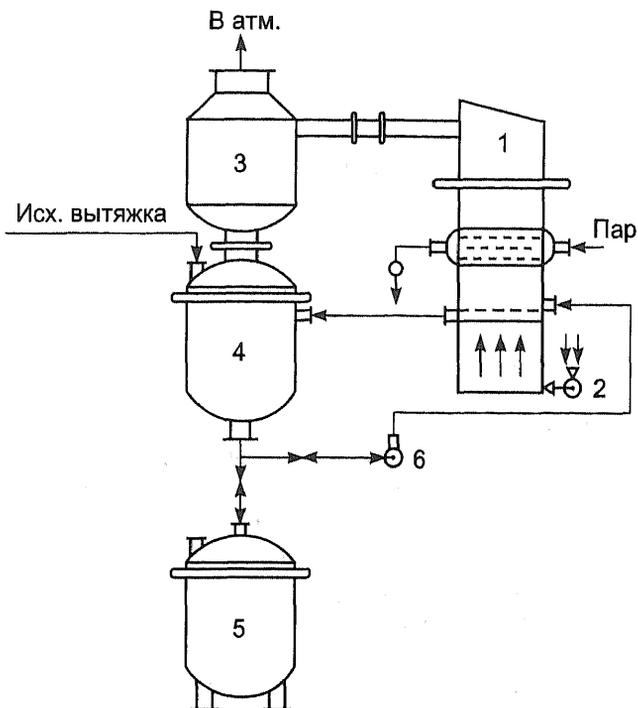


Рис. 4-44. Схема установки для концентрирования водных извлечений без использования вакуума. 1 — пенный испаритель; 2 — вентилятор; 3 — сепаратор; 4 — сборник для вытяжки; 5 — сборник концентрата; 6 — центробежный насос.

служающего персонала (в 5 раз). Однако выпарные установки без применения вакуума можно использовать для концентрирования только водных извлечений. Если в извлечении содержатся соединения, легко окисляющиеся в присутствии кислорода воздуха, вместо воздуха поддувку проводят инертным газом.

Созданы предпосылки для использования в химико-фармацевтической промышленности баромембранных процессов, основанных на пропускании растворов через полупроницаемые мембраны, работающие по принципу ультрафильтрации (размер пор 10^{-1} – 10^{-3} мкм) или обратного осмоса (размер пор 10^{-3} – 10^{-4} мкм). С помощью таких процессов можно очистить раствор от примесей высокомолекулярных веществ, сконцентрировать его без нагревания. Полупроницаемые мембраны изготавливают из разнообразных материалов (эфиров цел-

люлозы, полиамида, полисульфона и др.), они выпускаются многими фирмами (например, «Amicon» Голландия, «Millipore», «Sartorius» США, «Владисарт» г. Владимир).

4.5.2.3. Методы сушки, используемые при получении сухих экстрактов

В настоящее время для сушки влажных материалов используют различные методы, отличающиеся природой теплоагентов, принципами их подачи и конструктивными деталями сушилок. Методы сушки делятся на конвективные, контактные, терморadiационные, сублимационные, высокочастотные.

Движущая сила процесса сушки — разность между упругостью пара растворителя над материалом (P_m) и парциальным давлением паров этого растворителя в воздухе в состоянии насыщения (P_n). Сушка протекает при $P_m > P_n$, при $P_m = P_n$ заканчивается. Следовательно, чем больше разность ($P_m - P_n$), тем интенсивнее идёт процесс испарения. Равенство этих показателей ($P_m = P_n$) — устойчивая влажность материала, называемая равновесной.

Процесс сушки — теплообменный процесс, описывается уравнением массопередачи:

$$W = KF(P_m - P_n) \times \tau,$$

где W — количество испарившейся влаги, кг; K — коэффициент массопередачи, кг/Па·м²·с; F — поверхность раздела фаз, м²; P_m — давление паров влаги у поверхности материала, Па; P_n — парциальное давление паров в воздухе, Па; τ — время процесса, с.

Скорость сушки (V , кг/м²·с) определяется количеством влаги (W), испаряемой с единицы поверхности (F) высушиваемого материала за единицу времени.

В материале различают два вида влаги: свободную и связанную. Свободная влага удаляется по закону испарения с открытой поверхности, т.е. $P_m \gg P_n$. Связанную (капиллярными силами или силами химического состава) влагу удалить трудно, поскольку $P_m \ll P_n$. В этом случае необходимо повышение рабочей температуры.

Процесс конвективной сушки сопровождается периодами постоянной и падающей скорости процесса (рис. 4-45). В период постоянной скорости характер протекания процесса не зависит от толщины слоя материала и его влажности (поскольку испарение идёт с поверхности материала), а определяется лишь температурой

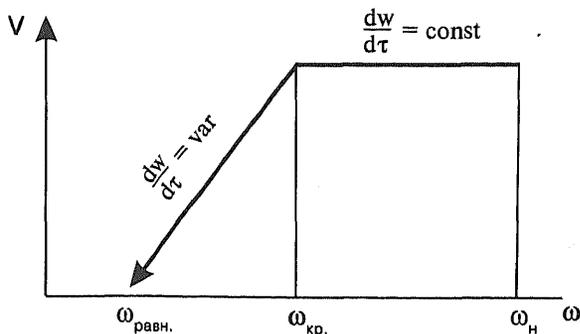


Рис. 4-45. Динамика процесса сушки. V — скорость сушки; ω — влагосодержание материала.

сушки и параметрами воздуха. Во втором периоде характер протекания процесса полностью лимитирован скоростью диффузии влаги к поверхности материала. Скорость сушки зависит от толщины материала, его влажности, а также от температуры и относительной влажности воздуха.

На фитохимических предприятиях для получения сухих экстрактов наиболее часто используют вакуум-сушилки контактного типа и конвективные распылительные сушилки.

Вакуум-сушилки. Вакуум при сушке так же, как и в процессе выпарки, используют для снижения температуры и увеличения скорости сушки, что способствует повышению качества экстрактов. Указанные вакуум-сушилки позволяют регенерировать органические растворители. К сушилкам контактного типа, в которых теплообмен осуществляют через обогреваемую поверхность, относятся полочные и вакуум-вальцовые сушилки. Полочные сушилки (сушилки Пассбурга) предложены давно, в настоящее время их используют редко на малотоннажных производствах. Схематично сушильная установка изображена на рис. 4-46.

Сушилка состоит из сушильного шкафа (1), имеющего несколько полых полок (2), конденсатора (3) и сборника отгона (4). Густой экстракт заливают на противни и устанавливают на обогреваемые полки. Пар подают как в рубашку сушилки, так и внутрь полок. Сушилки Пассбурга имеют простую конструкцию, их легко обслуживать. Скорость испарения влаги в полочных сушилках зависит от глубины вакуума, температуры пара и индивидуальных свойств высушиваемого материала. Расход пара в установках такого типа составляет 1,5–2,5 кг на 1 кг испаряемой влаги. Испарительная способность (произ-

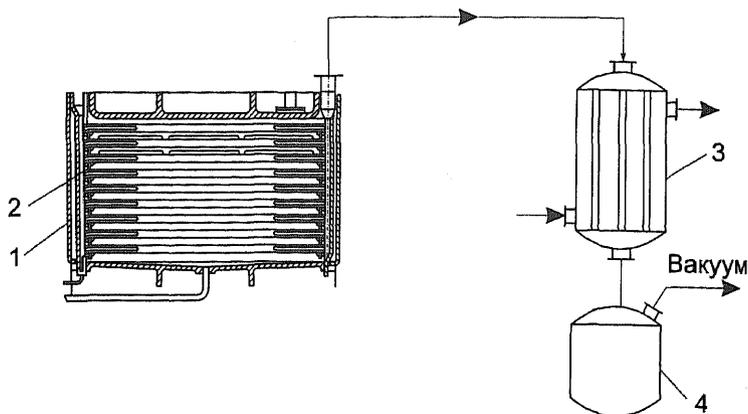


Рис. 4-46. Схема сушилки полочного типа. 1 — сушильный шкаф; 2 — полки; 3 — конденсатор; 4 — сборник отгона.

водительность по влаге) полочной сушилки такого типа колеблется в пределах 1–2 кг влаги в час с 1 м² поверхности.

Наиболее производительны по сравнению с полочными вакуум-вальцовые сушилки (рис. 4-47).

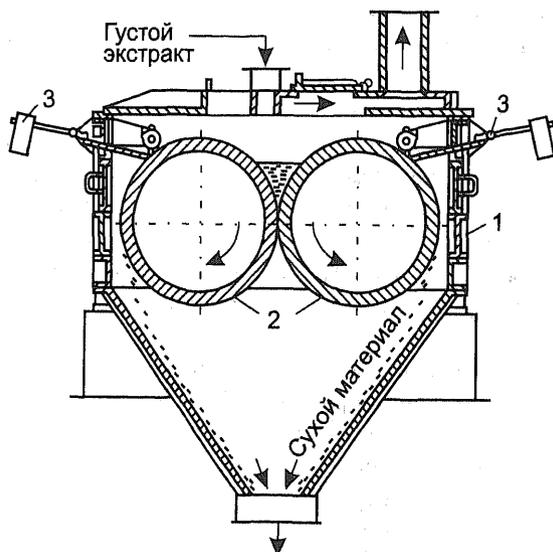


Рис. 4-47. Схема вакуум-вальцовой сушилки. 1 — корпус; 2 — валки; 3 — скребок. Подключение вакуумной линии осуществляют аналогично рис. 4-46 или рис. 4-39.

Сушилка состоит из корпуса (1) с рубашкой для обогрева стенок сушилки. Это предотвращает конденсацию вторичного пара на их поверхности. Внутри смонтировано два полых валька (2), вращающихся навстречу друг другу. Внутри валька через полый вал подают пар, а с другой стороны отводят конденсат. В процессе вращения вальков густой экстракт наносят на их поверхность тонким слоем, в результате обогрева валька из него за половину оборота испаряется влага. Сухой экстракт удаляют с поверхности валька с помощью скребка (3). Вальки вращают со скоростью 1–6 об/мин. Испарительная способность в вакуум-вальцовых сушилках достигает 70 кг испаряемой жидкости в час с 1 м² поверхности нагрева вальков, т.е. значительно выше, чем в полочных сушилках. Расход пара — 1,4–1,5 кг на кг испаряемой влаги. Преимущества вакуум-вальцовых сушилок: процесс сушки протекает быстро при низкой температуре, сухой экстракт выводится из сферы нагрева благодаря скребкам. В полочных сушилках теплообмен осуществляется через слой экстракта, поэтому высушиваемый материал длительно подвергается воздействию высокой температуры и в нижних слоях подвержен перегреву, что отражается на качестве экстрактов. Недостатки указанных сушилок — сложность конструкции, необходимость их герметизации и относительно малая производительность.

Распылительные сушилки используют для получения сухих экстрактов из водных вытяжек. В распылительных сушилках одновременно протекает два процесса — выпарки и сушки. Извлечение распыляют на мелкие капли (диаметром 10–50 мкм), образующие туманное облако. Распылённая жидкость попадает в поток горячего воздуха, нагретого до 100–200 °С. Чем мельче капли, тем больше их поверхность, а чем больше поверхность, тем скорее идёт процесс выпарки (табл. 4-8).

При указанных размерах капель их полная сушка длится 0,01–0,04 с. Скорость подаваемого воздуха составляет 0,2–0,4 м/с. В результате получается однородная порошкообразная масса с сохранением всех свойств первоначального раствора.

Таблица 4-8. Зависимость поверхности распылённой жидкости от размера капель

Диаметр капли, мкм	Число капель в 1 л жидкости	Суммарная поверхность 1 л распылённой жидкости, м ²
10	$1,91 \times 10^{12}$	600
100	$1,91 \times 10^9$	60

Быстрота процесса сушки обусловлена не только большой поверхностью распылённой жидкости, но и повышенной температурой нагретого воздуха. При обычных условиях упарки и сушки такую температуру применять нельзя, так как может произойти разложение действующих веществ. В распылительных сушилках высушиваемые капли быстро реагируют на тепловое воздействие энергичным парообразованием, автоматически обеспечивающим снижение температуры. Схема дисковой распылительной сушилки представлена на рис. 4-48. Сушилка состоит из сушильной камеры (1), в боковой части которой установлены рукавные фильтры (2) для отделения твёрдой фазы (час-

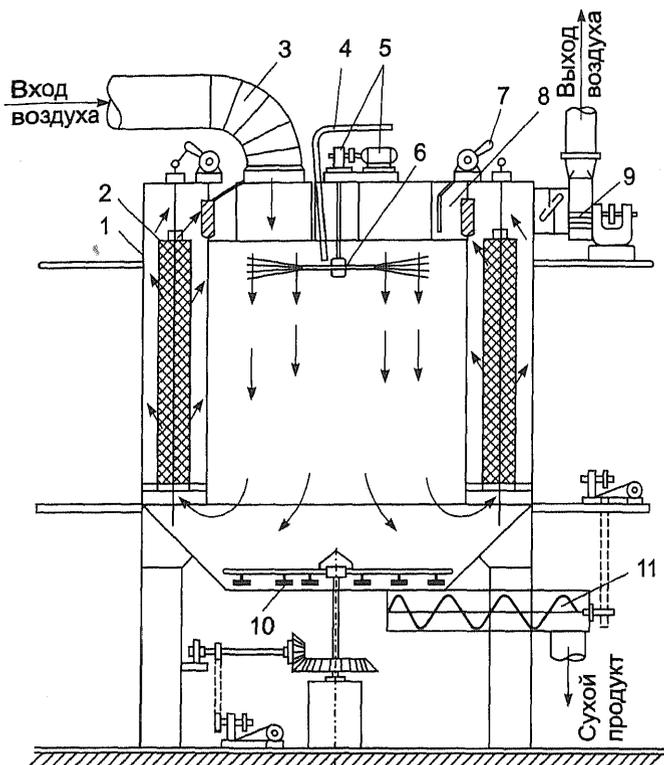


Рис. 4-48. Схема дисковой распылительной сушилки. 1 — сушильная камера; 2 — рукавные фильтры; 3 — воздуховод подачи воздуха; 4 — трубопровод; 5 — электродвигатель; 6 — дисковый распылитель; 7 — механизм для встряхивания; 8 — воздуховод удаления воздуха; 9 — вентилятор; 10 — скребки; 11 — шнек.

тичек экстракта) от воздуха. Нагретый воздух подают через воздухопровод (3). Извлечение вводят по трубопроводу (4) на дисковый распылитель (6), приводимый во вращение электродвигателем (5). Извлечение можно распылять с помощью пневматической или механической форсунки. При использовании дисковых распылителей вытяжку подают в центр, и по каналам жидкость двигается к периферии и разбрызгивается. При соприкосновении с нагретым воздухом из капли удаляется жидкость, а твёрдые частички улавливают в матерчатых фильтрах, которые периодически встряхивают с помощью механизма (7). Отработанный воздух удаляют по воздухопроводу (8) вентилятором (9). Сухой экстракт скребками (10) перемещают на шнек (11) и выводят из сушилки.

Распылительные сушилки различаются принципами подачи воздуха (сверху или снизу), конструкцией распылительных устройств, фильтров и т.д. Основные их недостатки — большие габариты, неудобство обслуживания, высокий расход теплоагента, что ограничивает их широкое внедрение в производство. В связи с тем, что методы регенерации паров органических растворителей из воздушной смеси разработаны недостаточно, распылительные сушилки применяют для получения сухих экстрактов из водных вытяжек. Более выгодно использовать форсуночные распылители, так как они проще в обслуживании. Наиболее компактны и удобны для применения в малотоннажных производствах, использующих совмещённые аппаратные схемы, — струйно-распылительные сушилки. Например, на казанском производственном объединении «Татхимфармпрепараты» для получения сухого экстракта солодкового корня используют струйно-распылительную сушилку, схематично изображённую на рис. 4-49.

Особенность струйно-распылительной сушилки — распыление извлечения осуществляют струёй высокотемпературного теплоносителя (воздуха), что позволяет уменьшить объём сушильной камеры. Сушильная камера (1) изготовлена из нержавеющей стали в виде трубы (диаметром 250 мм, высотой 1800 м). В верхней части (точно по оси) расположена прямотруйная пневматическая форсунка (2) с центральной подачей жидкости. Диаметр внутреннего сопла для подачи жидкости равен 2 мм, наружного сопла (через которое подают нагретый воздух) — 15 мм. Распыление извлечения осуществляется сжатым воздухом, первоначально подогретым в паровом калорифере (4) и далее в электрокалорифере (3) до 300–400 °С и поступающим в форсунку под давлением 0,9–1,2 атм. Вытяжку подают на распыление

высокой скорости истечения газа из сопла, а следовательно — большой дисперсности распыла. Капли раствора мгновенно смешиваются с высокотемпературным теплоносителем, что интенсифицирует процесс сушки, протекающей в доли секунды. При тонком распыле создают большую поверхность соприкосновения фаз, за счёт быстрого испарения жидкости температура капель не превышает 60–70 °С. Обычно, если начальная влажность извлечения составляет 180–200% по отношению к сухому веществу, при температуре первичного воздуха 400–410 °С (вторичного — 100–110 °С) производительность сушилки по испарённой влаге достигает 28–30 кг/ч, влагонапряжённость рабочего объёма — 300–320 кг испарённой влаги на 1 м³ в час, что в десятки раз выше, чем в распылительных сушилках других типов. Однако расход теплоагента такой же, как и в других распылительных сушилках (3 кг пара на 1 кг испарённой влаги).

Сублимационная (лиофильная) сушка — сушка материалов в замороженном состоянии. При таком методе сушки устранение влаги из материала происходит путём сублимации, т.е. перехода из твёрдого состояния в газообразное, минуя жидкое. Полученные лиофильной (от греч. *lyo* растворять + *phileo* любить, иметь склонность) сушкой порошки гигроскопичны и легко растворимы. Этот метод сушки позволяет сохранить основные биологические свойства материалов и широко используется в производстве лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения. Сущность метода состоит в том, что при пониженном давлении из предварительно замороженного материала или раствора сублимируется лёд, превращающийся непосредственно в пар. Процесс сублимации состоит из трёх периодов: предварительного замораживания, сублимации льда и удаления пара, удаления связанной влаги при температуре выше 0 °С.

- Стадию замораживания биоматериала следует проводить с учётом индивидуальных для каждого вещества эвтектических температур. Эвтектическая температура — наименьшая температура, при которой происходит кристаллизация (замораживание) подлежащего высушиванию материала. Установление эвтектической температуры лабильных препаратов обязательно, так как позволяет определить допустимую температуру нагревания при высушивании. Эвтектическую температуру определяют разными методами: термическими, по измерению сопротивления замороженного раствора (электропроводности), дифференциально-термическими. Наиболее точный

метод — измерение электрического сопротивления материала в зависимости от температуры охлаждения до полного затвердения с последующим обогревом до полного размораживания.

- Для того чтобы начался процесс вакуум-сублимации, необходимо уменьшить упругость паров воды у поверхности высушиваемого материала ниже 4 мм рт.ст. (533 Па), что соответствует давлению паров льда при 0 °С. Дальнейшее понижение давления снижает температуру сублимации. Так, если понизить давление паров у поверхности до 0,1 мм рт.ст. (13,3 Па), процесс сублимации будет протекать уже при -40 °С. Такая температура достаточна для сублимационной сушки большинства биоматериалов.
- Принципиальная схема сублимационной установки представлена на рис. 4-50. В сушильной камере (1) под сублиматором находятся пустотелые плиты (6) с системой теплоподвода. На плитах установлена полка (7) с высушиваемым материалом. По достижении в системе требуемого вакуума к высушиваемому материалу подводится энергия, необходимая для возгонки закристаллизованной в нём влаги («скрытая теплота сублимации»). Влага, удаляемая из материала в виде паровоздушной смеси, поступает в конденсатор-вымораживатель (2), в трубном пространстве которого с помощью насоса циркулирует хладагент (5). На трубах конденсатора происходят конденсация и замораживание водяных паров. Часто в установках применяют два конденсатора, работающих попеременно. Конденсатор включён в один циркуляционный контур с испарителем холодильной установки (4) и соединён с вакуум-насосом (3), пред-

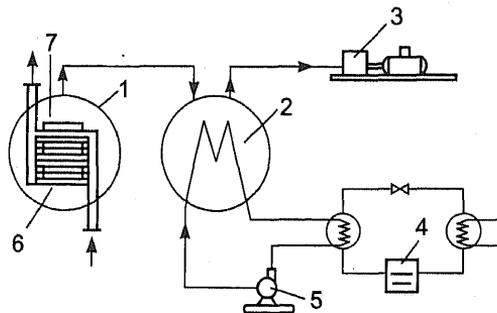


Рис. 4-50. Принципиальная схема сублимационной сушилки. 1 — камера сушилки (сублиматор); 2 — конденсатор-вымораживатель; 3 — вакуум-насос; 4 — холодильная установка; 5 — насос для циркуляции хладагента; 6 — пустотелая плита; 7 — установочная полка.

назначенным также для отсасывания несконденсированных газов из сублиматора. Для нормального протекания процесса необходимо, чтобы в зоне конденсации температура была ниже температуры замороженного раствора. При этом упругость паров над материалом будет больше упругости пара над поверхностью конденсатора в зоне конденсации, что необходимо для сушки. Скорость сушки в конце процесса снижается (второй период сушки), поэтому необходимо, чтобы материал был заморожен тонким слоем ($\delta=8-10$ мм). Сублимация протекает с поглощением тепла, поэтому, если в ходе процесса не подводить тепла, материал будет самоохладиться и скорость сушки уменьшится. Интенсивность подвода тепла должна быть рассчитана таким образом, чтобы температура материала не превышала предела, при котором начинается подтаивание льда, что может привести к вспениванию или перегреву термолабильного препарата.

- Важное достоинство сублимационной сушилки — сушка термолабильных препаратов непосредственно из растворов без предварительного концентрирования.
- Недостатки сублимационной сушилки — громоздкость и сложность оборудования (необходима тщательная герметизация), малая производительность и значительная энергоёмкость процесса, определяемая затратами энергии на сублимацию, создание вакуума, замораживание раствора и вымораживание паров воды.
- При получении экстрактов в виде гранул или очищенных субстанций используют сушилки с псевдооживленным «кипящим» слоем, возможно применение терморadiационных сушилок, перспективна высокочастотная (диэлектрическая) сушка.

4.5.3. Особенности технологии спиртовых экстрактов

В производстве получают частично очищенные от смол и других гидрофобных веществ сухие экстракты. Обычно очистка от гидрофобных веществ основана на замене одного экстрагента (спирто-водного раствора) на другой (водный раствор). Это достигают путём упаривания спирто-водного извлечения. Спирт как более летучий компонент отгоняется быстрее, в результате остаётся водный остаток, содержащий в растворённом виде полярные вещества, а гидрофобные, менее полярные соединения (смолы, хлорофилл и др.)

выпадают в осадок. Осадок отфильтровывают или отфуговыывают и получают очищенный водный раствор. В качестве примера приведён метод получения технологических аналогов — сухих экстрактов черногорки и красавки.

Экстракт черногорки. Сырьём для производства экстракта служит трава черногорки (горичвета весеннего) — *Herba Adonidis vernalis*. Это многолетнее травянистое растение семейства лютиковых с несколькими ветвистыми стеблями высотой до 40 см. Листья эллипсоидные, цветки крупные, золотистые, одиночные. Растение произрастает в лесостепной и степной частях России. Заготовку надземной части растения осуществляют в течение всего летнего периода (от начала цветения до осыпания плодов). Сырьё сушат быстро при 50–60 °С. Надземную часть растения заготавливают преимущественно в Башкирии и Сибири. Основные действующие вещества — производные циклопентанопергидрофенантрена (с лактонной группировкой в положении 17). Структурная формула соединения представлена на рис. 4-51.

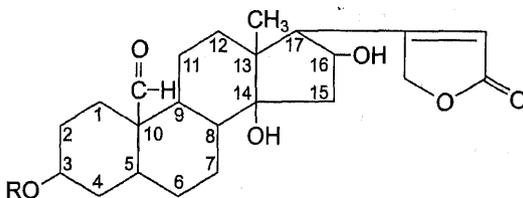


Рис. 4-51. Структурная формула адонитоксина — производного циклопентанопергидрофенантрена.

В растении находится смесь гликозидов (адонитоксин, цимарин и др.), отличающихся количеством и положением оксигрупп и природой сахаристой части. Все гликозиды в положении 10 содержат альдегидную группу, а в положении 13 — метильный радикал. Стандартизацию сырья осуществляют биологическим методом на лягушках (биологическая активность 1 г сырья равна 50–66 ЛЕД), возможна стандартизация на кошках или голубях.

Сухой экстракт черногорки является одновременно экстрактом-концентратом. Аппаратурная схема процесса приведена на рис. 4-52.

ТП состоит из следующих стадий.

1. Измельчение травы. Траву измельчают на эксцельсиоре (1) до крупности частиц основной массы сырья 1–5 мм. Измельчённое сырьё собирают в сборник (2).

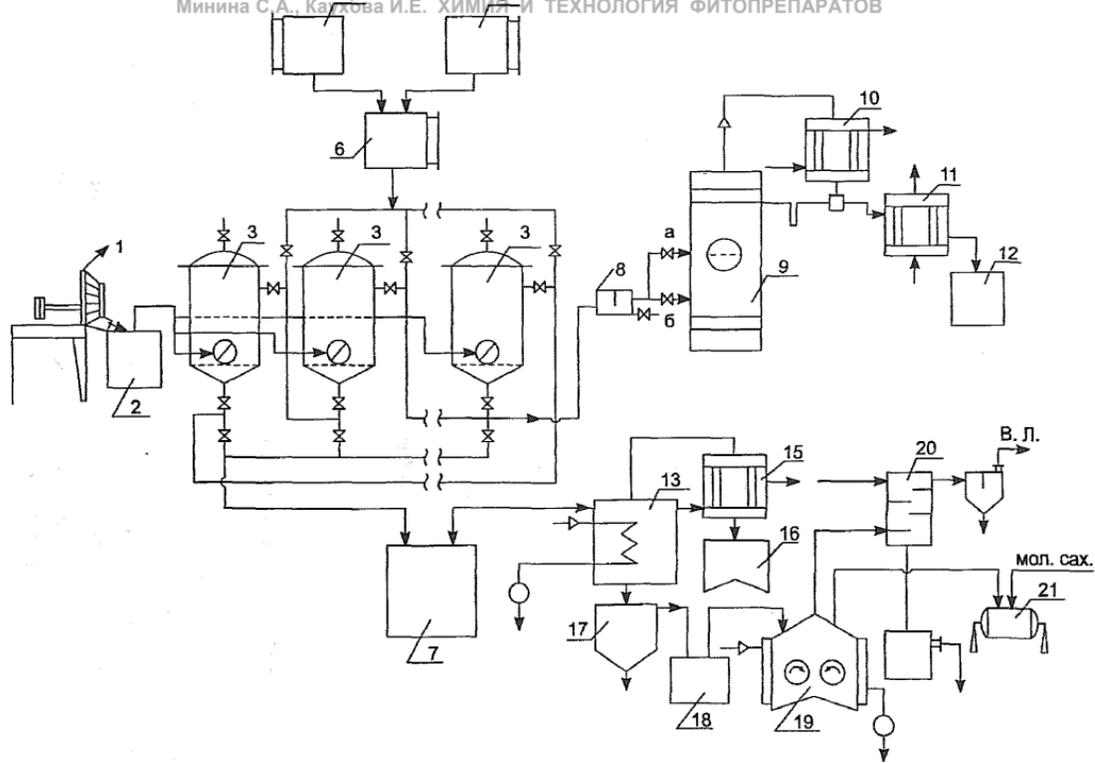


Рис. 4-52. Аппаратурная схема получения сухого экстракта чернойгорки. 1 — эксцельсиор; 2 — сборник измельчённого сырья; 3 — перколятор; 4 — мерник спирта-ректификата; 5 — мерник воды очищенной; 6 — мерник-смеситель; 7 — сборник вытяжки; 8 — разделительный сосуд; 9 — ректификационная колонка; 10 — дефлегматор; 11 — конденсатор; 12 — сборник; 13 — испаритель; 15 — конденсатор; 16 — сборник; 17 — центрифуга; 18 — сборник; 19 — вакуум-вальцовая сушилка; 20 — барометрический конденсатор смещения; 21 — шаровая мельница.

2. Приготовление экстрагента. В качестве экстрагента используют 20% спирт этиловый. Для его приготовления из мерника 4 сначала загружают в мерник 6 расчётное количество спирта-ректификата, затем из мерника 5 заливают расчётное количество очищенной воды. В результате разности плотностей происходит перемешивание растворителей.

3. Экстракция сырья. Экстракцию осуществляют методом противоточной периодической экстракции в батарее из шести перколяторов. Для достижения максимального выхода карденолидов в «рабочем периоде» сырьё послойно загружают в «головной» экстрактор (3), а экстрагент подают в «хвостовой» перколятор (3) с истощённым сырьём. Концентрированное извлечение сливают после настаивания сырья в течение 6–8 ч из «головного» экстрактора в соотношении 1:2 (из одной весовой части сырья получают две объёмных части концентрированной вытяжки) в сборник (7). Выход карденолидов на стадии экстракции — не ниже 95%. После слива вытяжки «хвостовой» экстрактор отключают, так как в нём находится уже достаточно истощённое сырьё. Растительный шрот содержит значительное количество спирта из-за набухания сырья, поэтому целесообразно осуществить регенерацию спирта.

4. Регенерация спирта из шрота. В отключённый экстрактор сверху подают острый пар под давлением 1,2 атм. Пары спирта и отпрессованная жидкость поступают в разделительный сосуд (8), где пары отделяют от жидкой фазы. В начале процесса пары подают через вентиль «а» в среднюю часть ректификационной колонны (9), а с середины процесса — в нижнюю часть ректификационной колонны через вентиль «б», пары спирта из колонны направляют в дефлегматор (10), а затем — в конденсатор (11). Спирт собирают в сборник (12) и используют для приготовления экстрагента на стадии 2.

5. Вакуум-выпарка спиртовой вытяжки. Спиртовую вытяжку подвергают выпарке до 1/4 части первоначального объёма в вакуумциркуляционном или плёночном ротационном вакуум-испарителе. На схеме (см. рис. 4-52) приведена роторная вакуум-выпарная установка, состоящая из испарителя (13), конденсатора (15) и сборника (16). Отгон спирта используют для приготовления экстрагента. Водный остаток, полученный после отгонки спирта подают на трубчатую центрифугу (17), где отделяют тонкодисперсный осадок балластных веществ, а водный раствор собирают в сборник (18). Далее водный раствор вновь поступает в циркуляционный вакуум-аппарат (13).

6. Сушка и измельчение экстракта. После отгонки половины растворителя густоватый остаток направляют в вакуум-вальцовую сушилку (19) с барометрическим конденсатором смешения (20) для получения сухого экстракта. Высушенный экстракт измельчают на шаровой мельнице (21), куда добавляют расчётное количество молочного сахара (лактозы) для получения экстракта-концентрата с биологической активностью 1 г смеси 50 ЛЕД. На получение 1 т экстракта расходуют 770 кг молочного сахара. Приготовленный экстракт-концентрат поступает на расфасовку. Общий выход гликозидов в экстракте составляет 60–70% от содержания в сырье. Стандартизированный экстракт чернопорки входит в состав таблеток Бехтерева и драже «Адонис-бром».

Сухой экстракт красавки (белладонны) получают по аналогичной технологии.

4.5.4. Особенности технологии водных экстрактов

При изготовлении густых водных экстрактов, стабильных при хранении, из извлечения удаляют такие балластные вещества, как слизи (полисахариды) и белки, способные служить питательной средой для микроорганизмов.

Удаление балластных веществ может быть осуществлено двумя методами.

1. Если действующие БАВ термостабильны, извлечение подвергают кипячению (например, при получении экстрактов корня солодки, листьев трилистника), балластные вещества коагулируются и выпадают в осадок.

• Если действующими веществами в растительном сырье служат гликозиды и экстракцию необходимо производить водой, в качестве экстрагента используют кипящую воду, что необходимо для инактивации ферментов (денатурации) и предотвращения их катализирующего действия на гидролиз гликозидов. Для полного удаления ферментов водную вытяжку дополнительно подвергают кипячению. Например, с целью получения извлечения из листьев трилистника, содержащих горькие (мениантин) и флавоновые гликозиды, используют кипящую воду, и извлечение в течение 5 мин подвергают кипячению.

2. Если действующие вещества термолабильны, балластные вещества осаждают путём добавления концентрированного спирта (до достижения концентрации спирта в водном извлечении, равной 40–50%). Балластные вещества (полисахариды, белки) дегидрати-

руются и выпадают в осадок (например, при получении экстрактов полыни, одуванчика).

Технология густого экстракта полыни (*Extractum Absinthii spissum*) может служить примером получения водных экстрактов. В качестве сырья используют траву полыни горькой (*Herba Artemisiae absinthii*), семейство сложноцветные (*Compositae*). Это многолетнее травянистое растение, заготавливаемое во время полного цветения. Действующие вещества растения — горькие вещества абсинтин и анабсинтин, являющиеся производными сесквитерпеновых соединений ($C_{15}H_{24}$). При их гидролизе сначала образуется артабсин, затем — хамазулен (рис. 4-53).

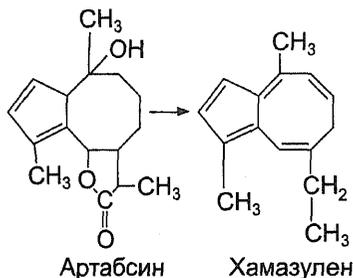


Рис. 4-53. Структурные формулы артабсина и хамазулена.

ТП производства густого экстракта полыни состоит из следующих стадий.

1. Измельчение травы (сухой) на эксцельсиоре до крупности частиц 1–3 мм.

2. Экстракция сырья 0,5% раствором хлороформа в воде методом противоточной периодической экстракции в батарее экстракторов. Настаивание сырья в «головном» экстракторе проводят в течение 12 ч.

3. Вакуум-выпарка извлечения в вакуум-выпарном аппарате до остатка, равного по массе загруженному сырью. Остаток сливают в смеситель.

4. Очистка извлечения путём добавления к остатку в смесителе равного количества спирта-ректификата и перемешивания смеси в течение 1 ч. В результате в осадок выпадают балластные вещества (полисахариды, белки), суспензию отфуговывают на трубчатой суперцентрифуге, осадок выбрасывают.

5. Получение густого экстракта. Очищенный спирто-водный раствор подвергают вакуум-выпарке в вакуум-выпарном аппарате до образования густого экстракта (остаточная влажность массы должна быть в пределах 25%).

Экстракт полыни содержит горечи, раздражающие вкусовые рецепторы языка и рефлекторно повышающие секрецию желудочного сока и аппетит.

4.5.5. Экстракты-концентраты

Экстракты-концентраты в основном служат исходными заготовками для изготовления настоев и отваров в условиях аптечного производства. Экстракты-концентраты могут быть жидкими и сухими. При их изготовлении в качестве экстрагента применяют водно-спиртовые растворы низких концентраций (20–40%), чтобы приблизить экстракты-концентраты по составу экстрагируемых веществ к водным извлечениям.

Жидкие экстракты-концентраты (*Extracta fluida standartisata*) — спирто-водные извлечения, изготавливаемые в соотношении 1:2 (из единицы массы растительного сырья получают две объёмные части экстракта). Поэтому при приготовлении из концентратов настоев и отваров вместо прописанного по рецепту количества растительного сырья берут двойное (по объёму) количество концентрата, которое разбавляют соответствующим количеством воды. Промышленность выпускает жидкие экстракты-концентраты горьцвета 1:2, термопсиса 1:2, валерьяны 1:2, корня алтея 1:2.

Сухие экстракты-концентраты (*Extracta sicca standartisata*) представляют собой спирто-водные извлечения, которые упаривают, сушат и готовят концентраты в соотношении 1:1 (из единицы массы растительного сырья получают единицу массы сухого экстракта). При изготовлении настоев или отваров из сухих экстрактов вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут одинаковое (по массе) количество концентрата и растворяют в соответствующем объёме воды. Изготавливают сухие концентраты термопсиса 1:1, горьцвета 1:1, наперстянки 1:1, корня алтея 1:1. Из некоторых экстрактов (сухой концентрат рвотного корня 1:1) изготавливают настойки.

Технология экстрактов-концентратов предусматривает те же стадии, что и общая схема получения экстрактов: экстрагирование растительного сырья, очистка извлечения, выпаривание, при получении сухих концентратов — сушка и стандартизация. Экстрагирование лекарственного сырья проводят методами перколяции, реперколяции, дробной мацерацией и другими, очистку — отстаиванием при 8 °С и ниже с последующей фильтрацией. Сухие экстракты-концентраты в зарубежной фармацевтической литературе известны под названием

абстракты. Одна часть абстракта соответствует одной (1:1) или 1/2 (1:2) части исходного лекарственного растительного сырья.

4.5.6. Полиэкстракты (полифракционные экстракты)

Полиэкстракты — комплексные препараты, полученные путём последовательного экстрагирования растительного сырья несколькими извлекаемыми. Часто в растительном сырье содержатся различные по физико-химическим свойствам БАВ, которые невозможно проэкстрагировать одним экстрагентом. После последовательной экстракции растворители отгоняют, остатки сушат, порошки сухих экстрактов смешивают и получают полиэкстракт. Например, при экстрагировании листьев наперстянки спиртом-ректификатом в извлечение переходит, главным образом, дигитоксинавая фракция сердечных гликозидов (карденолидов), а при экстрагировании разбавленным спиртом (20% раствором) получают вытяжку, обогащённую гликозидом гиталином. После отгонки экстрагентов и смешивания порошков высушенных экстрактов получают полиэкстракт, содержащий комплекс сердечных гликозидов. К полиэкстрактам относят также экстракты крапивы, содержащие комплекс жиро- и водорастворимых витаминов. Полиэкстракты могут быть использованы лишь в виде сухих дозированных лекарственных средств.

4.5.7. Медицинские масла (*Olea medicata*)

Медицинские масла — масляные экстракты действующих веществ из лекарственных растений. Их широко применяли в прошлом столетии и готовили путём настаивания мелкоизмельчённого сырья, чаще на оливковом масле, нагретом до 60–70 °С. В настоящее время количество масляных экстрактов, получаемых на заводах, значительно сократилось. В ГФ X издания включено только одно медицинское масло — масло белены (*Oleum Hyoscyami*).

Технология масляного экстракта белены (*Extractum Hyoscyami oleosum*, или *Oleum Hyoscyami*)

Сырьё — листья белены (*Folia Hyoscyami*). Растение — белена чёрная (*Hyoscyamus niger L.*), семейство паслёновые (*Solanaceae*). Это травянистое двулетнее растение. Собирают листья как прикорневые

(розеточные) первого года развития растений, так и стеблевые в период цветения. Высушенные листья содержат не менее 0,05% тропановых алкалоидов, в основном гиосциамина (рис. 4-54).

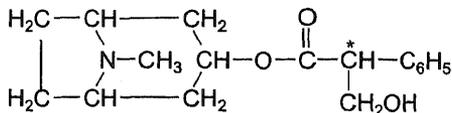


Рис. 4-54. Структурная формула гиосциамина.

* — асимметрический атом углерода.

Гиосциамин — сложный эфир спирта тропина и троповой (фенил-оксипропионовой) кислоты.

ТП производства.

1. Измельчение сырья. Высушенные листья белены измельчают на эксцельсиоре до частиц размером 1–5 мм.

2. Экстракция. В качестве экстрагента используют подсолнечное масло. Алкалоиды в сырье содержатся в виде солей, а растворимы в масле в виде оснований, поэтому сырьё необходимо смачивать раствором аммиака для получения основания алкалоидов.

Предложено два метода получения беленного масла.

• Первый метод. Если условно расчётное количество измельчённых листьев принять за 100 частей, первоначально сырьё увлажняют 75 объёмными частями 95% спирта этилового и при смешивании добавляют к ним 3 части 10% водного раствора аммиака. Смесь настаивают 12 ч для перехода алкалоидов из солей в основания и проведения десорбции алкалоидов. Затем к смеси в реакторе с мешалкой добавляют 1000 объёмных частей подсолнечного масла и (для обезвоживания масла) 50 массовых частей безводного натрия сульфата. Смесь нагревают паром, подаваемым в рубашку реактора, до 50–60 °С и перемешивают до полного удаления спирта и аммиака в течение 12 ч. Пары растворителя поступают в конденсатор и сборник. Обезвоженная вытяжка становится прозрачной, масло процеживают, остаток отжимают под прессом. Процесс настаивания сопровождается установлением динамического равновесия в системе твёрдая часть–жидкость, поэтому происходят значительные потери алкалоидов (выход по алкалоидам достигает 60–65%).

• Второй метод. Измельчённые листья белены экстрагируют 70% спиртом этиловым, содержащим 1% раствора аммиака, методом прогноточной периодической экстракции в батарее перколяторов. Концентрированное извлечение фильтруют и загружают в вакуум-

выпарной аппарат для отгона половины извлекаателя. Затем в выпарной аппарат загружают подсолнечное масло и окончательно отгоняют спирт при разрежении 600–650 мм рт.ст. Масло сливают и отстаивают, мутный нижний слой фильтруют через нутч-фильтр со слоем прокалённого (безводного) натрия сульфата, фильтрат объединяют с ранее полученным масляным раствором. Второй метод позволяет ускорить процесс получения беленного масла и достичь выхода по алкалоидам до 85–90%.

Беленное масло применяют наружно для натираний как болеутоляющее средство при невралгических и ревматических болях.

По аналогичной технологии готовят масляный экстракт из листьев дурмана, также содержащих тропановые алкалоиды.

4.5.8. Экстрагирование растительного сырья двухфазной системой экстрагентов

Традиционно спирто-водные и масляные извлечения из сырья получают отдельно, используя либо масляный, либо спирто-водный экстрагент. При такой технологии экстракция БАВ происходит неполно, в шроте остаётся большое их количество. Применение в качестве экстрагента двухфазной системы растворителей (спирто-водная смесь/масло) позволяет за один технологический цикл получить сразу водно-спиртовое и масляное извлечения, т.е. проэкстрагировать из сырья гидрофильные и гидрофобные вещества. Двухфазная экстракция основана на предварительном смачивании сырья 96% этиловым спиртом и выдержкой его в течение 1,5–2 ч. Затем добавляют масло растительное и очищенную воду, доводя до необходимой концентрации спирто-водный экстрагент и соотношение фаз (сырьё/масло/спирто-водная смесь). Экстрагирование ведут при нагревании (80 °С) и периодическом перемешивании. Затем разделяют по плотности вытяжки (спирто-водную и масляную). При экстрагировании травы и цветков зверобоя продырявленного таким методом было установлено, что динамическое равновесие в системе сырьё-экстрагент наступает в 2–3 раза быстрее, чем при экстракции одним маслом, в масляном извлечении обнаружено больше каротиноидов и производных хлорофилла как по качественному составу, так и по количественному содержанию. Спирто-водные извлечения по составу близки к настойкам, полученным методом перколяции, и соответствуют требованиям для настойки зверобоя. Аналогичные результаты получе-

ны при экстрагировании двухфазной системой экстрагентов других видов сырья (цветков ромашки и календулы, листьев шалфея и эвкалипта).

Высокая эффективность метода экстракции двухфазной системой экстрагентов по сравнению с экстракцией маслом определяется ролью спиртовой фазы (её составом и количеством) как фактора набухания растительного сырья, промежуточного растворителя и переносчика липофильных веществ из клеток сухого растительного сырья в масляную фазу. При контакте сырья с жидкими фазами экстрагентов спирто-водная смесь благодаря меньшей вязкости легко проникает в растительный материал, десорбирует внутриклеточные БАВ и путём диффузии переносит их через пористые клеточные стенки в спирто-водную фазу. Затем протекает процесс экстракции жидкость-жидкость (спирто-водный раствор-масло) при перемешивании мешалкой. Между спирто-водной и масляной фазами происходит процесс массопередачи, приводящий к перераспределению гидро- и липофильных соединений между фазами в соответствии с коэффициентами распределения. При этом преимущественно гидрофильные вещества остаются в спирто-водной фазе, а липофильные переходят в масляную. Выход по данной технологии составляет 60–70%. Полученные масляные извлечения могут быть использованы в качестве соответствующих масляных экстрактов (масло зверобоя, календулы, ромашки) в технологии лечебно-косметических препаратов. На основе спиртоводных извлечений могут быть разработаны сухие экстракты, а из них — гранулы и таблетки.

4.6. Материальный баланс

Материальный баланс составляют на основании закона М.В. Ломоносова о сохранении массы веществ. Основное положение при составлении материального баланса — сумма загруженных веществ ($\Sigma g_{\text{вх}}$) всегда равна сумме полученных веществ ($\Sigma g_{\text{пол}}$) и потерь ($\Sigma g_{\text{пот}}$).

К основным видам потерь относят механические, химические, физико-химические и в виде брака готовой продукции или полупродуктов.

- Механические потери возникают при измельчении сырья, за счёт распыления при загрузке, пролива, боя и т.д.
- Химические потери происходят из-за неполноты протекания реакций, разложения гликозидов и других веществ.

- Физико-химические потери связаны с неполнотой экстрагирования, испарением летучих веществ в процессе фильтрования, сушки, выпаривания в вакууме, уносом веществ с промывными водами и т.д.
- Брак продукции подразделяют на исправимый и окончательный. Исправимый брак — продукция, которую в результате дополнительных затрат на переработку (удорожающих продукт) доводят до качества, соответствующего стандарту. Окончательный брак приводит к безвозвратным потерям в производстве. Для исключения брака необходимы тщательная разработка технологии препаратов, строгое соблюдение нормы установленного технологического режима и подготовки оборудования в процессе производства, постадийный контроль качества полупродуктов.

Количество готовой продукции, получаемой из единицы количества загруженного сырья или содержания действующих веществ в сырье, называют выходом (технологическим выходом).

$$\eta = \frac{g_{\text{пол}}}{g_{\text{исх}}} \times 100\% \quad \text{или} \quad \eta = \frac{G_{\text{д.в.пол}}}{G_{\text{д.в.исх}}} \times 100\%,$$

где η — технологический выход; $g_{\text{пол}}$ — количество полученной продукции; $g_{\text{исх}}$ — количество исходного сырья; $G_{\text{д.в.пол}}$ — количество действующих веществ (алкалоидов, гликозидов и др.), содержащееся в полученном суммарном препарате (настойке, экстракте и т.д.); $G_{\text{д.в.исх}}$ — количество действующих веществ, содержащееся в исходном растительном сырье.

Потери имеют место на каждой стадии производственного процесса получения фитопрепаратов, поэтому для составления материального баланса осуществляют определение выхода на каждой стадии. Например, ТП производства препарата состоит из трёх стадий, выход действующих веществ определяют по каждой стадии отдельно (η_1 — на первой стадии, η_2 — на второй и η_3 — на третьей). Общий выход препарата ($\eta_{\text{общ.}}$) по всему ТП определяют умножением и он составляет:

$$\eta_{\text{общ.}} = \eta_1 \times \eta_2 \times \eta_3 \quad (\text{выходы по стадиям выражают в долях единицы, а не в процентах}).$$

Производство любого препарата необходимо организовать таким образом, чтобы получить максимальный выход (как на стадиях, так и общий).

Материальный баланс можно составить на одну загрузку сырья, единицу готовой продукции или единицу времени. Если в основе

производства имеют место периодические процессы, материальный баланс составляют на загрузку сырья или единицу готовой продукции, если используют непрерывные процессы — на единицу времени. Материальный баланс, составленный на единицу готовой продукции (1 кг, 1 т), сразу позволяет определять расходные нормы сырья, а составленный на одну загрузку сырья позволяет подобрать оборудование, провести необходимые аппаратурные и тепловые расчёты.

В материальных балансах используют термины «полупродукт» (продукт, полученный на промежуточной стадии и подвергаемый дальнейшей переработке) и «отход» (продукт, полученный в ТП и не используемый при получении препарата).

Материальный баланс имеет большое практическое значение, так как отражает уровень ТП, позволяет выявить «узкие места» производства, стадии, на которых происходят большие потери, а также определить направления совершенствования ТП.

В регламентах материальный баланс оформляют в виде таблиц, включающих шесть разделов. В них отражены масса загруженного сырья или полупродуктов, их состав, содержание действующих веществ и объём загружаемого сырья (что важно для подбора оборудования).

В качестве примера ниже приведён материальный баланс производства сухого экстракта из травы касатика молочно-белого. Технологическая схема производства представлена на рис. 4-55. После каждой стадии процесса важно отражать выход действующих веществ (алкалоидов, гликозидов, кумаринов и т.д.), определяющих биологическую активность изготавливаемых препаратов.

Материальный баланс производства сухого экстракта касатика молочно-белого

Сырьё (трава касатика молочно-белого) содержит 26,83% экстрактивных веществ, 6,46% влаги, 0,7% ксантонов.

Калькуляционная единица — 1 кг сухого экстракта касатика молочно-белого с остаточной влагой 3%.

Выходы по стадиям.

- ВР-2. Приготовление экстрагента — 99,9%.
- ТП-3. Измельчение сырья — 98% (по экстрактивным веществам и ксантонам).
- ТП-4. Экстрагирование сырья — 90,3% (экстрактивные вещества), 93% (ксантоны).

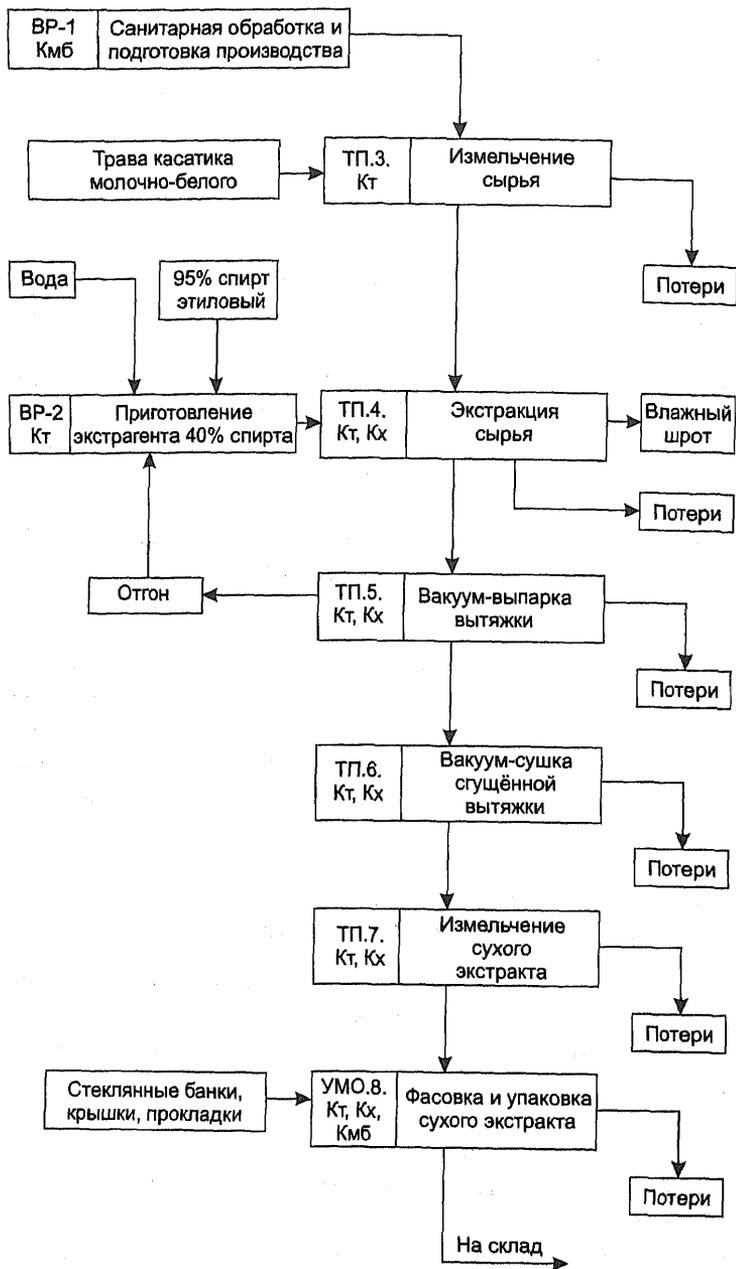


Рис. 4-55. Схема производства сухого экстракта касатика.

- ТП-5. Вакуум-выпарка извлечения — 92,7% (экстрактивные вещества и ксантоны).
- ТП-6. Вакуум-сушка сгущённой вытяжки — 84,12% (экстрактивные вещества), 84% (ксантоны).
- ТП-7. Измельчение сухого экстракта — 95,1% (экстрактивные вещества и ксантоны).
- УМО-8. Фасовка сухого экстракта — 97,06% (экстрактивные вещества и ксантоны).

Общий выход по экстрактивным веществам — 63,7%.

Общий выход по ксантонам — 65,51%.

С учётом общего выхода по экстрактивным веществам (63,7%) для получения 1 кг сухого экстракта с влажностью 3% необходимо использовать следующее количество сырья (кг) с содержанием экстрактивных веществ 26,83%:

$$\frac{1}{(0,637 \times 0,2683)} \times 0,97 = 5,676.$$

ВР-2. Приготовление экстрагента

Соотношение сырьё:экстрагент равно 1:12.

Для экстракции 5,676 кг сырья необходимо $5,676 \times 12 = 68,11$ л 40% этанола, что составляет 64,57 кг (плотность 948 кг/м³). С учётом выхода на стадии изготовления экстрагента (99,9%) необходимо вести расчёт 95% спирта на $64,57/0,999 = 64,63$ кг 40% спирта.

Расчёт 95% этилового спирта:

$$X = P \times \frac{B}{A},$$

где X — масса 95% этанола, кг; P — масса 40% этанола, кг; B — массовая концентрация 40% этанола; A — массовая концентрация 95% этанола.

$$X = 64,635 \times 33,33/92,42 = 23,31 \text{ кг (95\% этанола),}$$

$$V \text{ (объём 95\% этанола)} = 23,31/0,8114 = 28,73 \text{ л (плотность 811,4 кг/м}^3\text{),}$$

$$M \text{ (масса воды)} = V \text{ (объём воды)} = 64,63 - 23,31 = 41,32 \text{ кг.}$$

Номера представленных ниже таблиц даны в соответствии с номерами стадий технологической схемы (например, стадии ВР-2 соответствуют табл. 2.1 и 2.2).

Таблица 2.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Сырьё					
1. Этиловый спирт 95%, в нём:	95	23,31		28,73	Плотность (ρ) = 811,4 кг/м ³
• спирт безводный	100		21,54		
• вода			1,77		
2. Вода очищенная		41,32	41,32	41,32	$\rho = 1000$ кг/м ³
3. Итого		64,63	64,63		

Таблица 2.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Этиловый спирт 40%, в нём:	40	64,57		68,11	$\rho = 948$ кг/м ³
• спирт безводный	100		21,52		
• вода			43,05		
Б. Потери					
1. Этиловый спирт 40%, в нём:	40	0,06			
• спирт безводный	100		0,02		
• вода			0,04		
2. Итого		64,63	64,63		

ТП-3. Измельчение сырья

Таблица 3.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Сырьё					
1. Трава касатика молочного-белого, в ней:		5,675		37,83	Насыпная плотность (масса, ρ_n) = 150 кг/м ³
• влага	6,46		0,367		
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	26,83		1,523		
	0,7		(0,04)		
2. Итого		5,675			

Таблица 3.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
1	2	3	4	5	6
А. Полупродукты					
1. Измельчённая трава касатика, в ней:		5,562		24,18	$\rho_n = 230$ кг/м ³
• влага	6,46		0,359		
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	26,83		1,492		
	0,7		(0,039)		
Б. Потери					
1. Измельчённая трава касатика, в ней:		0,113			
• влага	6,46		0,008		
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	26,83		0,031		
	0,7		(0,001)		
2. Итого		5,675			

ТП-4. Экстрагирование сырья

Таблица 4.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Измельчённая трава касатика, в ней:		5,562		24,18	$\rho_n = 230 \text{ кг/м}^3$
• влага	6,46		0,359		
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	26,83 0,7		1,492 (0,039)		
2. Спирт этиловый 40%, в нём:		64,57		68,11	$\rho_n = 948 \text{ кг/м}^3$
• спирт безводный	100		21,52		
• вода			43,05		
3. Итого		70,132			

Таблица 4.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
1	2	3	4	5	6
А. Полупродукты					
1. Спиртовое извлечение, в нём:		54,15		55,62	$\rho = 973,6 \text{ кг/м}^3$
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны			1,35 (0,035)		
• спирт этиловый 40%, в нём:			52,81		
– спирт безводный	100		(17,60)		

Окончание табл. 4-2

1	2	3	4	5	6
– вода			(35,21)		
Б. Отходы					
1. Шрот, в нём:		15,982			
• отработанное сырьё, в т.ч.			4,222		
– экстрактивные вещества, в т.ч.			(0,142)		
ксантоны			(0,04)		
• спирт этиловый 40%, в нём:			11,76		
– спирт безводный	100		(3,92)		
– вода			(7,84)		
2. Итого		70,132			

ТП-5. Вакуум-выпарка вытяжки

Таблица 5.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Спиртовое извлечение, в нём:		54,15		55,62	$\rho=973,6 \text{ кг/м}^3$
• эстрактивные вещества, в т.ч.			1,35		
ксантоны			(0,035)		
• спирт этиловый 40%, в нём:			52,80		
– спирт безводный	100		(17,60)		
– вода			(35,20)		
2. Итого		54,15	54,15		

Таблица 5.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Сгущённое извлечение, в нём: • жидкая фаза • экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны		2,7075	1,4564 1,2511 (0,03245)	2,70	
Б. Отходы					
1. Отгон жидкой фазы, в нём: • спирт безводный • вода	34,5 (масса)	48,522	16,74 31,782		
В. Потери					
1. Жидкая фаза, в ней: • экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны • спирт этиловый 40%, в нём: – спирт безводный – вода		2,9207	0,0989 (0,00255) 2,8216 (0,9404) (1,8812)		
2. Итого		54,15	54,15		

ТП-6. Вакуум-сушка сгущённой вытяжки

Таблица 6.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Сгущённое извлечение, в нём: • жидкая фаза • экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны		2,7075	1,4564 1,2511 (0,03245)	2,70	
2. Итого		2,7075	2,7075		

Таблица 6.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Сухой экстракт касатика молочного, в нём: • экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны • влага	97 2,52 3,0	1,0834	1,0509 (0,0273) 0,0325	2,14	$\rho_n = 507 \text{ кг/м}^3$
Б. Отходы					
1. Влага		1,4177			
В. Потери					
1. Сухой экстракт, в нём: • экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны • влага	97 2,52 3,0	0,2064	0,2002 (0,00515) 0,062		
2. Итого		2,7075	2,7075		

ТП-7. Измельчение сухого экстракта

Таблица 7.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Сухой экстракт касатика молочно-белого, в нём:		1,0834		2,14	$\rho_n = 507 \text{ кг/м}^3$
• экстрактивные вещества, в т.ч.	97		1,0509		
ксантоны	2,52		(0,0273)		
• влага	3,0		0,0325		
2. Итого		1,0834	1,0834		

Таблица 7.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Порошок сухого экстракта касатика молочно-белого, в нём:		1,0303		1,87	$\rho_n = 550 \text{ кг/м}^3$
• экстрактивные вещества, в т.ч.	97		0,9994		
ксантоны	2,52		(0,0260)		
• влага	3,0		0,0309		
Б. Потери					
1. Порошок сухого экстракта касатика молочно-белого, в нём:		0,0531			
• экстрактивные вещества, в т.ч.	97		0,0515		
ксантоны	2,52		(0,0013)		
• влага	3,0		0,0016		
2. Итого		1,0834	1,0834		

УМО-8. Фасовка сухого экстракта

Таблица 8.1.

Израсходовано:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Сухой экстракт касатика молочного-белого, в нём:		1,0303		1,87	$\rho_{\text{н}} = 550 \text{ кг/м}^3$
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	97		1,9994		
• влага	2,52		(0,0260)		
	3,0		0,0309		
2. Итого		1,0303	1,0303		

Таблица 8.2.

Получено:

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Масса, кг		Объём, л	Примечание
		техническая	составных частей		
А. Полупродукты					
1. Расфасованный сухой экстракт касатика молочного-белого, в нём:		1,00		1,8	$\rho_{\text{н}} = 550 \text{ кг/м}^3$
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	97		0,97		
• влага	2,52		(0,0252)		
	3,0		0,03		
Б. Потери					
1. Порошок сухого экстракта касатика молочного-белого, в нём:		0,0303			
• экстрактивные вещества, в т.ч. ксантоны	97		0,0294		
• влага	2,52		(0,0008)		
	3,0		0,0009		
2. Итого		1,0303	1,0303		

Материальный баланс (суммарный) на загрузку сырья

Таблица 8.3

Израсходовано		Получено	
наименование сырья	значение, г	наименование конечного продукта, отходов и потерь	значение, г
Спирт этиловый 95%, в нём: • спирт безводный • вода	8086,4 (7590,0) (496,0)	Сухой экстракт, в нём: • экстрактивные вещества • ксантоны 2,5% • влага 3%	405,2 (393,05) (10,13) (12,15)
Вода очищенная	14688,0	Отгон спирта, в нём: • спирт безводный • вода	18120,53 (6250,2) (11870,33)
Трава касатика молочно-белого, в ней: • влага 6,46% • экстрактивные вещества 26,83%, в т.ч. ксантоны 0,7%	2040,0 (131,9) (547,5) (14,28)	Отходы	
		Шрот, в нём • отработанное сырьё, в т.ч. экстрактивные вещества • ксантоны • спирт безводный	4981,6 (1344,0) (48,8) (0,9) (52,8)
		Потери • экстракт • экстрактивные вещества • спирт безводный • вода	1307,01 (180,11) (154,45) (124,0) (1102,9)
Итого	24814,4	Итого	24814,4

Большинство современных фитохимических препаратов получают из высушенного растительного сырья. Во время сушки растений и дальнейшего их хранения многие лекарственные вещества подвергаются изменениям и разрушению под воздействием ферментативных процессов, кислорода воздуха и т.д. Поэтому в некоторых случаях целесообразно получение препаратов из свежих растений. Например, сок красавки оказывает более сильное действие, чем соответствующая доза атропина, так как в соке содержится фармакологически активный гиосциамин, частично превращающийся в процессе сушки растения в менее терапевтически активный рацемат атропин. Фитонцидное действие, как правило, оказывают лишь препараты из свежего растительного сырья. Лекарственные средства из свежего растительного сырья можно подразделить на две группы — экстракционные препараты (фитонцидные препараты) и соки. Во Франции популярны алкоголаты — настойки из свежих растений, получаемые путём экстракции сырья 95% спиртом, способствующим свёртыванию плазмы клеток растений, что облегчает последующее извлечение из них активных веществ. В ряде стран применяют интраты — стабильные жидкие экстракты, получаемые в соотношении 1:1 из свежего растительного сырья с мощностью 95% спирта.

5.1. Соки

Соки из растений разрешены для медицинского применения Фармакологическим государственным комитетом МЗ РФ.

III получения соков состоит из следующих стадий.

1. Вымытый и высушенный на воздухе свежесобранный растительный материал измельчают на траворезках, вальцовых дробилках или волчках до получения кашицеобразной смеси.

2. Измельчённую массу подвергают прессованию под высоким давлением на гидравлических прессах. При небольшом количестве сока в материале до прессования его настаивают со спиртом.

3. Очистка сока. Полученные соки содержат большое количество белков, ферментов, слизи и поэтому неустойчивы. Для очистки их обрабатывают 95% спиртом, осаждающим белковые, слизистые и пектиновые вещества. Если терапевтическими активными веществами служат гликозиды, то для более глубокой очистки от примесей ферментов сок нагревают при 77–78 °С в течение 30 мин. Затем сок отстаивают и фильтруют. Иногда осадок удаляют центрифугированием.

4. Отфильтрованный сок подвергают стандартизации. Для консервации к нему добавляют спирт до концентрации 15–20%, хлорэтон (1,1,1-трихлор,2-метилпропанол-2) до концентрации 0,5%. Содержание сильнодействующих веществ должно быть регламентировано.

Иногда рекомендуют использовать концентрированные соки, получаемые на основе применения лиофильной сушки. Они значительно стабильнее при хранении, но способ их приготовления требует больших затрат электроэнергии, трудоёмок, что повышает стоимость продукции. Номенклатура соков приведена в табл. 5-1.

5.2. Фитонцидные препараты

Из свежего растительного сырья получают препараты, содержащие фитонциды (греч. *phyton* растение + лат. *caedo* убивать) — БАВ, выделяемые растениями (преимущественно высшими), способные убивать бактерии и паразитические грибки или подавлять их рост и развитие. Термин «фитонциды» введён в 1928 г. российским биологом профессором Б.П. Токиным, установившим способность некоторых растений выделять вещества (обычно летучие) с подобной активностью. Фитонциды могут содержаться в растениях в виде маслообразных продуктов или кристаллических веществ с разной растворимостью. Фитонциды обладают широким спектром антибактериального действия, часто проявляющегося даже в разведении до 1:1 000 000 (например, у аллицина, аллилгорчичного масла). Некоторые фитонциды подавляют развитие клеток злокачественных опухо-

Таблица 5-1. Номенклатура соков, действующие вещества и применение

Наименование сока	Лекарственное сырьё	Действующие вещества	Применение
Суккудифер (<i>Succudifer</i>)	Листья наперстянки ржавой	Сердечные гликозиды (карденолиды), активность 1 мл сока равна 6 ЛЕД	При сердечной недостаточности
Сукрадбел (<i>Sucradbel</i>)	Корни красавки	Тропановые алкалоиды	Спазмолитическое средство, болезнь Паркинсона
Сукдиоскакил (<i>Sucdioskakilum</i>)	Плоды восточной хурмы	Витамины, дубильные вещества, йод	При тиреотоксикозе
Сок ландыша (<i>Suc. Convallariae</i>)	Листья ландыша	Сердечные гликозиды (карденолиды), активность 1 мл сока равна 24 ЛЕД	При сердечной недостаточности
Сок подорожника (<i>Suc. Plantaginis</i>)	Листья подорожника большого и блошного	Витамины, дубильные вещества, гликозид ринатин (аукубин), полисахариды	Спазмолитическое и противовоспалительное средство
Сок аронии черноплодной (<i>Suc. Aroniae melanocarp</i>)	Плоды аронии черноплодной	Витамины, органические кислоты, пектиновые вещества	Антигипертензивное средство
Сок алоэ (сабура) (<i>Suc. Aloës</i>)	Листья алоэ	Антрахиноновые гликозиды	При гастритах и хронических запорах. Наружно при ожогах, гнойных ранах, дерматитах
Сок каланхоэ (<i>Suc. Kalanchoës</i>)	Листья и зелёные части стебля каланхоэ перистого	Полисахариды, катехины, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, микроэлементы	Противовоспалительное средство, улучшающее регенерацию тканей

лей. Фитонциды содержатся во многих растениях, однако методы их выделения, стабилизации и стандартизации недостаточно разработаны. Лишь препараты, получаемые из чеснока и лука, нашли широкое применение в медицинской практике.

Методы получения препаратов из чеснока и лука

При использовании свежего (не высушенного) растительного материала необходимо использовать спирт в высоких (70–90%) концентрациях для разрушения коллоидной плазмы, содержащейся в растительных клетках (применять с этой целью кипячение для фитонцидных препаратов недопустимо).

В луке и чесноке содержатся алкилсульфиды (тиоэферы). Из луковиц чеснока выделены редкая аминокислота аллиин (рис. 5-1) и сульфоксид аллицин ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{O}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). Аллицин относят к летучим антибиотикам, он в разведении 1:125 000 тормозит рост бактерий.

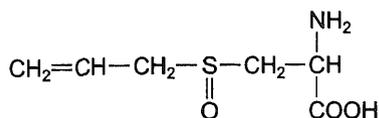


Рис. 5-1. Структурная формула аллиина.

Из луковиц чеснока получают чесночную настойку и аллилсат.

- Чесночную настойку (*Tinctura Allii Sativi*) готовят путём мацерации свежемельчённых на мясорубке (волчке) луковиц чеснока. В качестве экстрагента используют 90% спирт этиловый. Из 1 части сырья по массе готовят 5 объёмных частей извлечения. Вытяжку настаивают в течение 48 ч, затем отстаивают, фильтруют и стандартизуют по содержанию аллилсульфидов (C_3H_5)₂S, которых должно быть не менее 0,15%.
- Аллилсат (*Allilsat*) — жидкий спиртовой экстракт чеснока, готовят методом реперколяции при экстрагировании луковиц 90% спиртом этиловым в соотношении 1:3, т.е. из одной части по массе получают три объёмные части вытяжки. Настаивают 72 ч, затем вытяжку отстаивают 48 ч и фильтруют. К полученному раствору в качестве корригентов добавляют по 0,3% эфирных масел (укропного, тминного, мятного), смесь перемешивают в течение 1 ч. Стандартизацию жидкого экстракта осуществляют по сухому остатку (содержание должно быть 1,2–1,7%) и количеству спирта (должно быть 79–86%).
- Из луковиц лука получают аллилчеп (*Allilchep*) — жидкий экстракт (1:4), приготавливают экстрагированием измельчённых луковиц 70% спиртом этиловым. Очищенные луковицы измельчают в мясорубке и загружают в экстрактор. Сырьё заливают 70% спиртом этиловым

(1,5 объёмных частей) и при периодическом перемешивании настаивают 7 сут при комнатной температуре. Затем вытяжку сливают, остаток сырья (выжимки) заливают 1 объёмной частью 60% спирта этилового и настаивают 1 сут. Затем извлечение вновь сливают, остаток отжимают, вторую порцию извлечения смешивают с первой и доводят 44% спиртом до 4 объёмных частей. Для осветления к извлечению добавляют 0,3 г активного угля на 1 кг вытяжки, жидкость отфильтровывают от угля через бейтинговые фильтры-мешки. Аллилчеп — прозрачная жёлтая или зеленоватая жидкость с запахом лука. Содержание сухого остатка в препарате должно быть 1,3—1,5%, спирта — 43—45% (объёмных).

Экстрагирование биологически активных веществ из растительного сырья сжиженными газами

В технологии фитопрепаратов для извлечения БАВ из растительного сырья широко используют органические растворители. Однако многие БАВ настолько термолабильны, что даже использование легколетучих растворителей, например этилового эфира ($t_{\text{кипения}} 34\text{--}36\text{ }^{\circ}\text{C}$) и хлористого метилена ($t_{\text{кипения}} 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), и отгон их в вакууме приводят к осмолению экстрактивных веществ. Кроме того, из-за несовершенства отдельных стадий производства и неполной регенерации органических растворителей значительная часть их попадает с промышленными стоками в воду и с вентиляционными выбросами в атмосферу. Большинство органических растворителей огне- и взрывоопасны, токсичны и не всегда селективны.

Б.С. Алаевым было предложено применять в качестве экстрагентов для получения цветочных экстрактов сжиженные газы (бутан, смесь бутана и пропана, углекислый газ). Сжиженные газы как растворители БАВ изучены недостаточно. Преимущественно (до 1983 г.) их применяли в пищевой и парфюмерной промышленности для получения высококачественных экстрактов из эфиромасличного и пряноароматического сырья.

Использование сжиженных газов позволяет сократить время экстракции, извлекать липофильные нативные соединения, исключить воздействие высоких температур на стадии концентрирования и повысить качество целевых продуктов. В настоящее время для экстракции растительного сырья в основном используют следующие сжиженные газы: углекислый газ (CO_2), пропан (C_3H_8), бутан (C_4H_{10}), хлор и фторсо-

держащие углеводороды (хладоны). При нормальных условиях они находятся в газообразном состоянии, при избыточном давлении они представляют собой бесцветные легкоподвижные жидкости, растворимые в органических растворителях и не растворимые (большинство) в воде. Вязкость сжиженных газов значительно меньше вязкости органических растворителей, что повышает их диффузионные свойства. Благодаря низким температуре кипения и теплоте парообразования требуются малые энергозатраты на испарение и конденсацию сжиженных газов, что позволяет быстро удалять их из экстрактов при незначительном температурном воздействии.

Сжиженные газы химически индифферентны по отношению к извлекаемым веществам, не токсичны, не образуют взрывоопасных смесей с воздухом, пожаро- и взрывобезопасны (за исключением пропана и бутана).

Государственным научным центром ЛС (ГНЦЛС) была изучена возможность использования сжиженных газов в качестве экстрагентов БАВ из лекарственного растительного сырья и предложена технология препаратов липофильной природы. Особенность применения сжиженных газов — проведение процесса экстрагирования при давлениях, превышающих атмосферное. Была разработана установка для изучения процессов экстрагирования и разработки технологических параметров (рис. 6-1). Принцип её работы: в экстракторы (1) через загрузочный люк при помощи вакуума загружают измельчённое растительное сырьё. Из системы удаляют вакуумированием воздух и заполняют газообразным хладоном из баллона (2) до создания рабочего давления 5–6 кг/см². После достижения равновесия давлений в системе в экстракторы подают сжиженный хладон из напорной ёмкости (3). Экстрагент проходит через слой сырья, извлекает растворимые компоненты и через фильтр (5) сливается в испаритель (6). Процесс контролируют через смотровые фонари. В испарителе экстракт подогревается, при этом экстрагент переходит в газообразное состояние, пары его отделяются и вследствие разности давлений поступают в конденсатор (7), охлаждаемый холодильным агрегатом (8). В конденсаторе экстрагент конденсируется и возвращается в напорную ёмкость (3). Таким образом, экстрагент находится в замкнутом цикле, осуществляя проточную экстракцию, и используется повторно. Извлечённый продукт остаётся в испарителе, и его периодически сливают. По окончании процесса экстракции прекращают подачу экстрагента в экстрактор, остаток отгоняют из шрота в испаритель. Шрот выгружают из экстрактора. Контроль за давлени-

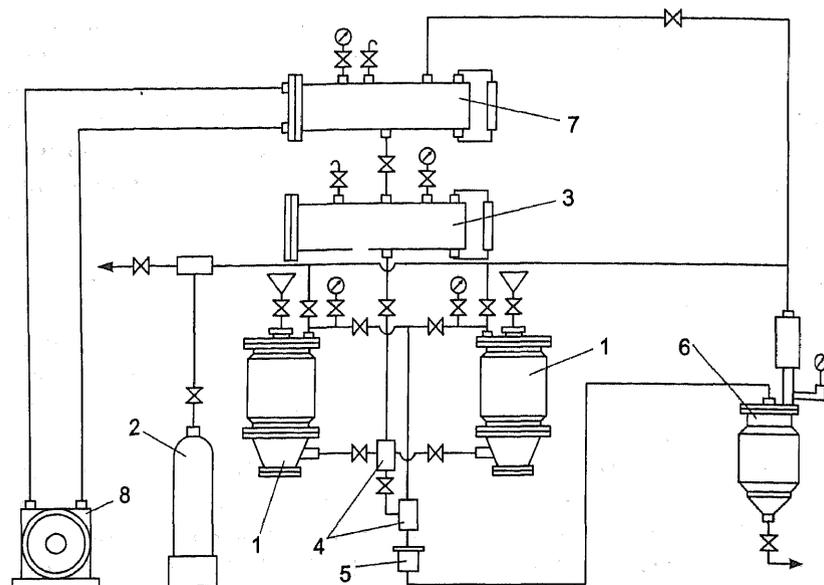


Рис. 6-1. Опытно-промышленная установка для экстрагирования природных веществ сжиженными газами. 1 — экстракторы; 2 — баллон с хладоном; 3 — напорная ёмкость; 4 — смотровые фонари; 5 — фильтр; 6 — испаритель; 7 — конденсатор; 8 — холодильный агрегат.

ем в системе и количеством экстрагента, подаваемого на экстракцию, осуществляют по манометрам и указателям уровня экстрагента.

С увеличением размера частиц сырья резко снижается выход извлекаемых веществ. Измельчение растительного материала целесообразно проводить комбинированным способом до размеров частиц 0,1–0,2 мм. Необходимо использовать сырьё с влажностью, не превышающей 7%. Для улучшения процесса экстракции подавать растворитель рекомендовано снизу под сырьё, а слив экстракта производить с верхней части экстрактора. При подаче сжиженных газов сверху в нижней части экстрактора образуются застойные зоны, что удлиняет процесс экстракции и увеличивает количество экстрагента. Увеличение скорости движения экстрагента улучшает процесс экстракции в начальный период (когда концентрация извлекаемых веществ высокая на поверхности сырья), а затем не вызывает ускорения процесса экстракции.

Хладоны ряда метана, пропана и бутана извлекают эфирные и жирные масла, производные кумаринов, каротиноиды, токоферолы, сесквитерпены, терпеноиды, стерины, хлорофиллы и ряд других со-

единений, в основном липофильной природы. При этом хладоны обладают избирательностью в отношении разных групп природных веществ. Так, наиболее селективен в отношении эфирных масел хладон С318, практически не извлекающий жирных масел. Хладоны не извлекают водорастворимые вещества (полисахариды, белки, фенольные соединения и др.), следовательно, последующая обработка шрота более полярными растворителями (водой, водно-спиртовыми смесями, спиртами) позволяет комплексно использовать ценное растительное сырьё.

По разработанной технологии в ГНЦЛС были получены липофильные препараты с использованием хладона-12 (масло облепиховое, масло шиповника, каротолин), предложена технология новых препаратов (аромелина из плодов аронии черноплодной, сорбелина из плодов рябины обыкновенной и липоперсикона из семян томатов).

Технологическая схема производства препаратов представлена на рис. 6-2.

Таким образом, технология ЛС с использованием сжиженных газов позволяет сократить длительность процесса, уменьшить расходные нормы сырья и материалов, а также увеличить выход и повысить качество готового продукта.



Рис. 6-2. Схема производства препаратов экстрагированием сырья сжиженными газами.

Название «биогенные стимуляторы» было впервые дано академиком В.П. Филатовым для веществ, образующихся в тканях животных и растений при неблагоприятных условиях, стимулирующих различные биохимические процессы и повышающих сопротивляемость организма. Образование биогенных стимуляторов следует рассматривать как выработанный эволюционным путём способ приспособления обмена веществ организма к действию условий среды (если оно не превышает определённого предела). Они образуются всюду, где идёт борьба за жизнь живых организмов. Поэтому понятно нахождение биогенных стимуляторов в морской воде, морских и озёрных глинах, иле, чернозёме, так как они содержат остатки животных и растительных организмов, погибших в борьбе за существование.

Биогенные стимуляторы не являются белками (тканевые препараты сохраняют своё биологическое действие и после осаждения белков). Они представляют собой сложные комплексы веществ, из которых выделены представители следующих групп органических кислот — дикарбоновые кислоты, оксикислоты жирного ряда, непредельные ароматические кислоты и оксикислоты, ароматические кислоты с высокой молекулярной массой.

Биогенные стимуляторы устойчивы к высоким температурам (сохраняют свою биологическую активность при стерилизации растворов при 120 °С в течение 1 ч), растворимы в воде, способны частично перегоняться с водяным паром.

В качестве лечебных средств, содержащих биогенные стимуляторы, промышленность выпускает несколько препаратов.

Экстракт листьев алоэ (*Extractum Aloë*s). Сырьё — листья алоэ древовидного (столетника), растение семейства лилейных (*Liliaceae*). Производящее растение (*Aloë arborescens Mill*) выращивают в теплицах. Используют растения не моложе 2 лет. В листьях содержатся антрагликозиды, смолы, следы эфирного масла и горькие вещества. Для получения препарата срезают нижние листья, помещают их на 10–12 сут в темноту при 4–8 °С (обычно выдерживают в холодильнике), затем удаляют почерневшие части.

1. Измельчение листьев. Листья промывают водой, отрезают зубцы и измельчают на мельницах типа волчка.

2. Экстрагирование. Измельчённые листья загружают в эмалированный аппарат с рубашкой и мешалкой, заливают водой в соотношении 1:3 и настаивают 2 ч. Затем в рубашку аппарата подают пар, содержимое нагревают и кипятят в течение 2 мин (происходит денатурация и свёртывание белков). Осадок отфильтровывают на нутч-фильтре, фильтрат охлаждают и анализируют на окисляемость (титрованием раствором перманганата калия). В соответствии с результатами анализа фильтрат разбавляют таким количеством воды, чтобы окисляемость его составляла 1500 мг кислорода на 1 л фильтрата. К фильтрату добавляют натрия хлорид (7 г на 1 л) для изотоничности раствора, кипятят 2 мин и фильтруют.

3. Ампулирование. Прозрачный экстракт разливают в ампулы по 1 мл, запаивают и стерилизуют в автоклаве при 120 °С в течение 1 ч.

Препарат представляет собой прозрачную жидкость от светло-жёлтого до желтовато-красного цвета, рН = 5,0–5,6. Условия хранения — тёмное прохладное место. Применяют препарат при заболеваниях глаз, для повышения сопротивляемости организма.

Пелоидин (*Peloidinum*) получают путём экстракции иловой лечебной грязи, содержащей, кроме биогенных стимуляторов, сложный солевой комплекс. Грязь загружают в керамический бак и заливают водой из расчёта 720 л на 280 кг грязи. Для изотонирования на 1000 кг смеси добавляют 6,68 кг натрия хлорида. Включают мешалку и при периодическом перемешивании содержимое настаивают в течение 3–6 сут при комнатной температуре. Вытяжку контролируют по сухому остатку (12–16 г/л), хлоридам (11,5–13,5 г/л), плотности ($D_{20}^{\circ} = 1,008–1,010$) и рН (7,4–7,8). Вытяжку отстаивают и подвергают стерилизующей фильтрации. Фильтрат нагревают в течение 1,5 ч при 60–70 °С и в асептических условиях разливают во флаконы по 500 мл. Препарат сохраняют в тёмном прохладном месте, применяют при бациллярной дизентерии, колитах, язвенной болезни желудка

и двенадцатиперстной кишки, гастритах, кольпитах и некоторых заболеваниях матки, гнойных ранах.

Пелоидодистиллят (*Peloidodistillatum*) — продукт отгонки лиманной грязи, содержащий летучие биогенные стимуляторы. Из 1 кг грязи Куяльницкого лимана (Одесса) получают 750 мл отгона. Последний освобождают от сероводорода и серы, контролируют рН (7,2–8,0), изотонируют добавлением натрия хлорида (8 г на 1 л отгона), фильтруют, разливают в ампулы по 1 мл и стерилизуют. Препарат применяют при болезнях глаз, хронических артритах, радикулитах и воспалительных заболеваниях женских половых органов.

ФиБС (назван по началу фамилий авторов, предложивших его технологию и состав: В.П. Филатов, З.А. Бибер и В.В. Скородинская) представляет собой отгон из лиманной грязи, в котором растворены коричневая кислота и кумарин. Начальный этап получения такой же, как пелоидодистиллята, затем на каждый литр отгона добавляют по 0,3–0,4 г коричневой кислоты, 0,1 г кумарина и 7,5 г натрия хлорида. (По мнению авторов, коричневую кислоту и кумарин также можно отнести к биогенным стимуляторам.) Растворение проводят при нагревании и перемешивании в аппарате с рубашкой и обратным холодильником. Затем раствор фильтруют, разливают в ампулы и стерилизуют. Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость (рН = 4,6–5,0), выпускают в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл, сохраняют в прохладном, защищённом от света месте и используют по тем же показаниям, что и пелоидодистиллят.

Ароматные воды (*Aque aromaticae*) — прозрачные или слабо опалесцирующие водные или водно-спиртовые растворы эфирных масел или других летучих растительных компонентов, обладающие запахом входящих в состав веществ.

Ароматные воды получают двумя методами: путём перегонки вследствие обработки растительного сырья острым водяным паром (или парами спирта) и растворением в воде эфирных масел (ГФ VIII изд.).

Ароматная вода, полученная методом перегонки, содержит большее количество растворённого вещества, чем вода, приготовленная методом растворения. В процессе перегонки с острым паром получают, как правило, слой эфирного масла и раствор его в воде. Процесс перегонки подчиняется закону Дальтона, в соответствии с которым общее давление паров взаимно нерастворимых жидкостей равно сумме парциальных давлений их насыщенных паров при данной температуре:

$$P_{\text{общ}} = P_{\text{в}} + P_{\text{м}},$$

где $P_{\text{общ}}$ — общее давление паров взаимно нерастворимых жидкостей; $P_{\text{в}}$ — парциальное давление паров воды; $P_{\text{м}}$ — парциальное давление паров эфирного масла.

В результате температура кипения смеси будет ниже температуры кипения каждого компонента в отдельности. Например, кипение скипидара происходит при 160 °С, воды — при 100 °С, а их смеси — при 95,5 °С (при этой температуре парциальное давление паров скипидара равно 114 мм рт.ст., а паров воды — 646 мм рт.ст.).

$$P_{\text{общ}} = 646 + 114 = 760 \text{ мм рт.ст.}$$

Поэтому часто перегонку с водяным паром применяют для отгонки термически нестойких, летучих, разлагающихся при температуре кипения веществ. Можно рассчитать состав получаемого отгона, содержание компонентов в котором зависит от парциального давления их паров.

- Если в смеси содержится два компонента («а» и «б»), их содержание (в %) можно определить по следующим формулам.

$$C_a = \frac{P_a M_a \times 100}{P_a M_a + P_b M_b},$$

$$C_b = \frac{P_b M_b \times 100}{P_a M_a + P_b M_b},$$

где C_a — содержание вещества «а», %; C_b — содержание вещества «б», %; M_a — молекулярная масса вещества «а»; M_b — молекулярная масса вещества «б»; P_a — парциальное давление паров компонента «а», мм рт. ст.; P_b — парциальное давление паров компонента «б», мм рт. ст.

- Чем больше молекулярная масса и парциальное давление компонента, тем больше его содержание в отгоне. Молекулярная масса воды меньше, чем летучих органических веществ, поэтому она удобна для перегонки. Если в смеси содержатся скипидар (молекулярная масса 136) и вода (молекулярная масса 18), содержание воды в отгоне будет равно 42,9%, а скипидара — 57,1%.

Установки для получения ароматных вод

Первоначально ароматные воды получали на установке с перегонным кубом, конденсатором и приёмником. В куб помещали растительное сырьё, заливали в него воду, содержимое куба нагревали на огне до кипения. Пары конденсировались в холодильнике, отгон собирался в сборнике. При таком методе могло произойти перегревание аппарата и разложение растительного сырья (подгорание), что отражалось на качестве ароматной воды. Выход воды был небольшим.

Современные установки для получения ароматных вод (рис. 8-1) состоят из перегонного куба (1) с паровой рубашкой и ложным дном (2), под которым вмонтирован барбатер для подачи «острого» пара (3). В крышку куба (4) вмонтирован трубопровод для отвода паров в конденсатор (5), конденсат сливается в сборник (6), в качестве которого часто используют «флорентийские» сосуды, позволяющие от-

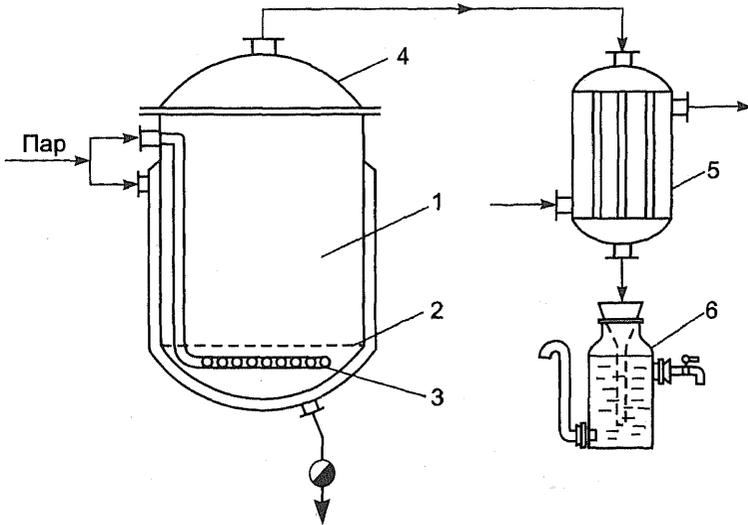


Рис. 8-1. Установка для получения ароматных вод. 1 — перегонный куб; 2 — ложное дно; 3 — барбатер; 4 — крышка куба; 5 — конденсатор; 6 — сборник.

дельно сливать эфирное масло и ароматную воду. В куб на ложное дно помещают измельчённый растительный материал (при необходимости его заливают водой или водно-спиртовой смесью). Сначала нагревают аппарат через рубашку «глухим» паром, затем через барбатер подают «острый» пар. Пары воды и эфирного масла конденсируются в холодильнике и собираются в сборнике. Если используют «флорентийские» разделительные сосуды, лёгкий компонент (эфирное масло) сливается сверху, а тяжёлый (ароматная вода) — из разделительного сосуда снизу в отдельный сборник. Иногда ароматные воды готовят в концентрированном виде и для повышения срока годности добавляют в воду этиловый спирт. Если растительный материал твёрд и груб (кора, корни, плоды), его предварительно настаивают с экстрагентом, затем нагревают «глухим» паром до кипения и через барбатер пропускают «острый» пар.

Технология горькоминдальной воды (*Aqua Amygdalarum amararum*)

Сырьё для получения горькоминдальной воды — семена горького миндаля (*Semen Amygdali amarae*). В них содержится 2,5–3,5% цианогенного гликозида амигдалина, 50–60% жирного невысыхающего

масла, 2–3% сахарозы, белковые вещества и фермент эмульсин. Для получения горькоминдальной ароматной воды используют жмых горького миндаля, полученный после отпрессовывания миндального жидкого жирного масла.

Жмых семян горького миндаля измельчают на эксцельсиоре, помещают в перегонный куб и заливают водой очищенной (12 массовых частей заливают 20 объёмными частями) при комнатной температуре. Настаивают массу 12 ч. За это время амигдалин переходит в извлечение (экстрагируется) и подвергается ферментации (расщеплению) эмульсином. Процесс расщепления имеет ступенчатый характер (рис. 8-2).

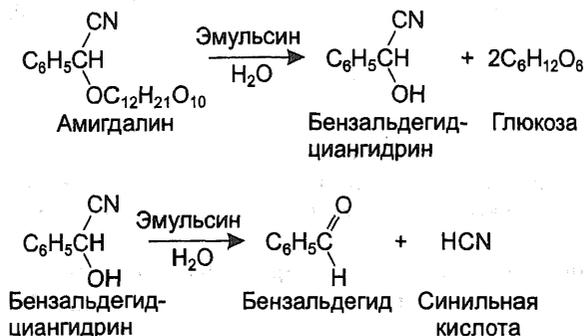


Рис. 8-2. Схема расщепления амигдалина.

После экстрагирования амигдалина и его расщепления смесь в кубе нагревают путём подачи «глухого» пара в рубашку, затем через барбатер пропускают «острый» пар. Конденсат собирают в приёмник, куда предварительно заливают 3 объёмные части спирта этилового как консерванта. Отгоняют 12 объёмных частей конденсата со спиртом. Осуществляют контроль за содержанием цианистоводородной (синильной) кислоты в отгоне (концентрация не должна превышать 0,1%). Контроль осуществляют путём определения содержания общего количества синильной кислоты (0,096–0,104%), свободной синильной кислоты (0,02%) и количества спирта (20–22%). Горькоминдальная вода — бесцветная жидкость с запахом горького миндаля с плотностью 0,960–0,978 г/см³.

Ароматную воду используют в качестве болеутоляющего, жаропонижающего, успокаивающего нервную систему средства.

Для более быстрой экстракции был разработан второй метод получения горькоминдальной воды. Он основан на том, что 11 массо-

вых частей жмыха заливают 20 объёмными частями воды, смесь нагревают до кипения в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают, к массе добавляют 1 часть жмыха, содержащего эмульсин, катализирующего гидролиз амигдалина (при кипении фермент разрушается). Смесь настаивают при комнатной температуре в течение 6–7 ч, затем получают ароматную воду по вышеописанному методу.

Технология спиртовой ароматной воды кориандра (*Aqua Coriandri spirituosa*)

Плоды кориандра (содержание эфирного масла приблизительно 0,5%) измельчают на эксцельсиоре и загружают в перегонный куб, куда заливают 1 объёмную часть спирта этилового и 10 объёмных частей воды, затем массу настаивают 13 ч. В рубашку куба подают «глухой» пар, содержимое нагревают до кипения и через барбатер в массу пропускают «острый» пар. Собирают 10 объёмных частей конденсата, являющегося готовой ароматной водой.

Ароматная вода представляет собой бесцветную, прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость с запахом кориандра, пряного вкуса, с плотностью 0,950–0,980 г/см³. Содержание эфирного масла равно 1:2000. Ароматную воду используют как средство, исправляющее вкус и запах лекарств.

Плантаглюцид (*Plantaglucidum*) — суммарный препарат, получаемый из листьев подорожника большого и содержащий в своём составе смесь полисахаридов.

Сырьё — лист подорожника (*Folium Plantae*). Подорожник большой (*Plantago major L.*) семейства подорожниковых (*Plantaginaceae*) — мелкое многолетнее травянистое растение. Листья собирают в течение лета и быстро сушат. Они содержат слизь, горькие вещества, каротин, витамины С и К, лимонную кислоту, дубильные вещества.

ТП (разработан в ХНИХФИ) производства плантаглюцида состоит из следующих стадий.

1. Измельчение сырья. Высушенные листья измельчают на эксцельсиоре до частиц размером 3—5 мм.

2. Экстракция. Экстракцию сырья осуществляют в экстракторе с мешалкой и рубашкой кипящей водой (1:5) при температуре 100 °С и перемешиванием в течение 30 мин. После экстракции подачу пара в рубашку отключают, смесь отстаивают в течение 2 ч. Затем вытяжку сливают и подвергают фильтрации через фильтр при давлении 1 атм. Остаток сырья повторно заливают 3 частями кипящей воды и экстрагируют при перемешивании в течение 30 мин. Вытяжку фильтруют через фильтр и объединяют в сборнике с первой. Шрот через откидное дно экстрактора выгружают в тележку.

3. Вакуум-выпарка. Профильтрованное извлечение упаривают до 1/10 первоначального объёма в вакууме или на пенном испарителе.

4. Осаждение полисахаридов. Концентрированный остаток смешивают в аппарате с мешалкой со спиртом-ректификатом (95%) в соотношении 1:3 (полисахариды выпадают в осадок), смесь отстаивают в течение 4 ч.

5. Фильтрация. Фильтрацию осадка проводят через рамный фильтр-пресс, маточник собирают в сборник. Осадок промывают этиловым спиртом на фильтре.

6. Сушка. Осадок выгружают на противни и сушат в вакуум-сушилке или калориферной сушилке при 50–60 °С до остаточной влажности 5–7%.

7. Измельчение. Полученные комки плантаглюцида измельчают на шаровой мельнице. Расходные нормы: на получение 1 кг препарата расходуют 8,6–8,8 кг листьев подорожника.

8. Стандартизация препарата. Порошок плантаглюцида смешивают с сахарной пудрой в соотношении 1:1, увлажняют 70% спиртом этиловым и подвергают влажной грануляции, сушке и сухой грануляции. Получают частицы размером 1–1,5 мм. Их фасуют в склянки по 50 г. Выход по полисахаридам составляет 70%.

Препарат плантаглюцид — гранулы серого цвета, горького вкуса, содержащие смесь полисахаридов листьев подорожника большого. Содержание галактуроновой кислоты равно 13–17%, восстанавливающих веществ (в пересчёте на глюкозу) — 9–20%. Препарат применяют при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при нормальной и пониженной кислотности желудочного сока.

Хлорофиллит (*Chlorophyllitum*) — суммарный препарат, содержащий смесь хлорофиллов, выделенных из листьев эвкалипта.

Сырьё — лист эвкалипта шарикового или голубого (*Folium Eucalypti*). Эвкалипт шариковый (*Eucalyptus globulus Labill.*) семейства миртовых (*Myrtaceae*) — высокое, вечнозелёное дерево, произрастает на юге России. Листья собирают в ноябре, а зимовавшие — в любое время года. Они содержат 1,5–3% эфирного масла, до 10% дубильных веществ и смесь зелёных красящих веществ (хлорофиллов), находящихся в хлоропластах вместе с другими пигментами. Зелёное красящее вещество состоит из сине-зелёного и жёлто-зелёного хлорофилла (рис. 9-1) в соотношении 3:1.

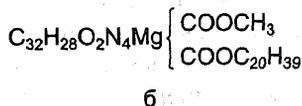
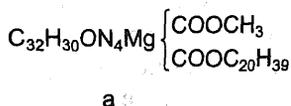


Рис. 9-1. Формулы сине-зелёного (а) и жёлто-зелёного (б) хлорофилла.

Структурная формула жёлто-зелёного хлорофилла представлена на рис. 9-2.

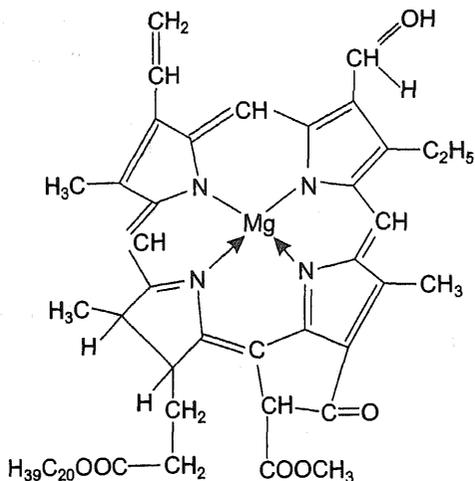


Рис. 9-2. Структурная формула жёлто-зелёного хлорофилла.

ТП производства хлорофиллипта состоит из следующих стадий.

1. Измельчение сырья. Высушенные листья эвкалипта измельчают на экспелльсоре до размера основной массы частиц 1–5 мм.

2. Экстрагирование. Измельчённые листья экстрагируют методом перколяции 95% спиртом этиловым. Извлечение передают на вакуум-выпарку, а из шрота регенерируют спирт.

3. Вакуум-выпарка. Вакуум-выпарку спирта осуществляют при 60 °С и остаточном давлении 50–60 мм рт.ст. до получения густого экстракта. Отгон спирта собирают в сборник и используют для первичной экстракции сырья.

4. Очистка от балластных веществ. Густой экстракт растворяют в воде, добавляемой к экстракту в соотношении 4:1. Затем к раствору для связывания балластных веществ добавляют 10% раствор сульфата меди в соотношении 7:1. Далее четыре раза осуществляют экстракцию водного раствора бензолом. Бензол используют в объёме, равном 1/5 объёма водного раствора, каждую экстракцию при перемешивании проводят 10 мин. Бензольный раствор отделяют от водного и промывают водой в соотношении 1:1,2 по объёму.

5. Вакуум-выпарка. Из бензольного раствора в вакууме отгоняют бензол при 50 °С и получают густой экстракт хлорофиллипта. (Отгон бензола используют для последующей экстракции из жидкости.) Получают густую массу зелёного цвета с содержанием хлорофилла 70%, балластных веществ 5% и остаточной влаги до 25%.

6. Вакуум-сушка. Густой экстракт подвергают вакуум-сушке в полочной вакуум-сушилке до содержания остаточной влаги 5% и менее. Комковатую сухую массу измельчают. Получают аморфный порошок зелёного цвета. Общий выход по хлорофиллам от содержания их в сырье составляет 64%.

Порошок хлорофиллипта не растворим в воде, растворим в 95% спирте этиловом и других органических растворителях, обладает антибактериальной активностью. Используют хлорофиллипт в виде 1% спиртового и 2% масляного растворов. Хранят в защищённом от света месте.

При местном применении спиртовой раствор хлорофиллипта разводят в соотношении 1:5 в 0,25% растворе новокаина и используют в виде примочек при ожогах и трофических язвах. Масляный раствор применяют при эрозии шейки матки. При стафилококковой кишечной инфекции спиртовой раствор применяют внутрь (5 мл 1% спиртового раствора разводят в 30 мл воды) или в клизмах. Спиртовой раствор хлорофиллипта вводят внутривенно (2 мл 0,25% раствора в 38 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида) при сепсисе, пневмонии, перитоните.

В растительном сырье содержатся разные группы БАВ, часто различающихся физико-химическими свойствами, поэтому целесообразна комплексная переработка растительного сырья. Она экономически выгодна, так как является ресурсосберегающей, малоточной и позволяет из одного сырья получать несколько лекарственных препаратов. При комплексном использовании сырья необходимы применение растворителей разной полярности и выбор оптимальных условий на всех стадиях ТП.

Примером комплексной переработки сырья может служить получение препаратов из плодов облепихи и шиповника.

Препараты облепихи

Комплексная переработка плодов облепихи обеспечивает получение из сырья сока, масла из мякоти плодов, масла из семян и препарата, содержащего витамин Р.

Сырьё — плоды облепихи крушиновидной (*Fructus Hippophaës*). Облепиха крушиновидная (*Hippophaë rhamnoides L.*) семейства лоховых (*Elaeagnaceae*) — ветвистый кустарник с жёсткими колючками. Заготавливают плоды в начале зимы. После морозов они теряют терпкость и горечь, становятся кисловато-сладкими. Растение распространено в южных районах Западной и Восточной Сибири, западных районах Европейской части России. Плоды сочные, оранжевые, содержат 16% косточек, в мякоти около 9% жирного масла. Плоды содержат каротин, витамины Е, С, В₁, В₂, F, органические кислоты, дубильные вещества, флавоновые гликозиды и другие БАВ.

Существует несколько методов получения облепихового масла.

- Метод 1 основан на прессовании измельчённых плодов облепихи и отделении сока от жома. Сок отстаивают, мезгу отделяют на сепараторе. Затем сок пастеризуют и фасуют. Жом и отделённую мезгу сушат до остаточной влажности 3–7%. Жом подвергают экстрагированию методом противоточной периодической экстракции в батарее из шестнадцати перколяторов с рубашками. Экстракцию проводят подсолнечным маслом, нагретым до 60–65 °С, и при подаче пара в рубашку экстракторов. Настаивание сырья с нагретым экстрагентом осуществляют в течение 1,5 ч. Количество вытяжки, сливаемой из «головного» экстрактора, должно соответствовать массе, загруженной в один перколятор. Стандартизацию препарата осуществляют по содержанию каротиноидов (не менее 180 мг%) и кислотности масла (не выше 14,5). Стандартное масло фильтруют и фасуют в склянки из оранжевого стекла по 100 мл. Отработанный жом, выгружаемый из «хвостового» перколятора, содержащий до 50% масла, отжимают при 70–90 °С на прессе, отсепарированное масло используют как экстрагент. Остаток жома используют в животноводстве. Выход облепихового масла составляет 80–85%, каротиноидов — 78–88%. Эта технология позволяет использовать лишь два препарата, получаемых из плодов облепихи. В жоме остаются такие ценные БАВ, как витамины Р, Е, часть каротиноидов.
- Метод 2 — комплексная переработка сырья, позволяющая получать из сырья четыре препарата. Процессуальная схема переработки приведена на рис. 10-1.
 1. Измельчение плодов. Плоды измельчают на дробилке.
 2. Выделение сока. Измельчённые плоды поступают на вальцовый пресс для отжатия сока. Мезгу и масло отделяют от сока на сепараторе. Сок очищают и фильтруют.
 3. Сушка жома. Жом высушивают на вакуум-вальцовой сушилке. Затем комки жома измельчают на дробилке, на сепараторе отделяют семена от мякоти плодов.
 4. Экстракция масла из мякоти жома. Экстракцию порошка жома проводят 4–5-кратным количеством хлористого метилена при 40 °С. Экстрагент отгоняют из извлечения в испарителе, получают остаток масла облепихового.
 5. Переработка семян облепихи. Семена облепихи измельчают на дробилке в порошок и экстрагируют хлористым метиленом. Извлечение поступает в испаритель, где отгоняют хлористый метилен до получения остатка масла, содержащего витамин F и оказывающего

лечебное действие. Из шрота семян отгоняют экстрагент, остаток шрота используют в животноводстве.

6. Получение концентрата витамина Р. Из шрота мякоти плодов отгоняют хлористый метилен. Сухой остаток экстрагируют 60% спиртом этиловым, используемым в 5–6-кратном количестве по отношению к массе жома. Вытяжку загружают в вакуум-испаритель и отгоняют спирт до густой массы, которую высушивают в вакуум-вальцовой сушилке до остаточной влажности не выше 5%. Получают концентрат витамина Р, который стандартизируют. Из шрота отгоняют спирт, остаток шрота используют в животноводстве. Общий выход облепихового масла по комплексной технологии составляет 95%, каротиноидов — 96%.

Препараты шиповника

Комплексная переработка плодов шиповника включает получение из сырья препаратов аскорбиновой кислоты, концентрата витаминов группы Р, каротиноидного препарата каротолин и препарата, содержащего витамин Е. Процессуальная схема переработки приведена на рис. 10-2.

Сырьё — плоды шиповника (*Fructus Rosae*) различных видов семейства розоцветных (*Rosaceae*). Все виды шиповника — кустарники, их ветки усажены шипами. Заготавливают плоды в период полного созревания (август-сентябрь). Растение широко распространено во всех климатических зонах России. Плоды сочные, внутри плода содержится много мелких плодиков-орешков («семян»). Плоды шиповника — поливитаминное сырьё, содержат аскорбиновую кислоту (по ГФ XI не менее 0,2%), каротин, витамины В₂, К, Е, комплекс флавоноидных веществ, обладающих Р-витаминной активностью (кверцетин, кемпферол и др.). В зрелых плодах много сахара (до 18%), пектиновых веществ (до 4%), органических кислот (по ГФ XI не менее 2,6%). В семенах содержится жирное масло, богатое каротином и витамином Е.

Получение препаратов аскорбиновой кислоты

1. Экстракция сырья. Отсортированные плоды шиповника экстрагируют горячей водой (70–75 °С) до получения 10-кратного количества извлечения, содержащего 6–8% сухих веществ и не менее 0,2% аскорбиновой кислоты. Выход по экстракции аскорбиновой кислоты составляет 95%.

2. Очистка от пектиновых веществ. Пектиновые вещества обычно удаляют ферментативным путём с применением специально подготовленной грибницы (*Aspergillus niger*), вырабатывающей фермент пектиназу. Пектиназа разрушает пектиновые вещества, переводя их в растворимые углеводы. Ферментацию проводят 8–12 ч. Количество вносимого ферментативного препарата равно 1–1,2%. Затем извлечение фильтруют через фильтр-пресс.

3. Сгущение извлечения. Вытяжку сгущают на вакуум-выпарной установке до получения водного концентрата, содержащего 50–55% сухих веществ и 3–5% аскорбиновой кислоты. Полученный концентрат не стоек при хранении и перерабатывается на сухой концентрат, спиртоочищенный жидкий концентрат или сироп.

4. Получение сухого концентрата. Водный концентрат высушивают на распылительной сушилке. Сухой концентрат представляет собой порошок желтовато-серого цвета, кисловатого вкуса, с влажностью не более 7% и содержанием аскорбиновой кислоты не менее 2,2%. Он гигроскопичен, поэтому его хранят в герметично закупоренных банках. Применяют сухие концентраты для профилактики и лечения гиповитаминозов, как общеукрепляющее средство.

5. Получение спиртоочищенного концентрата. Водный концентрат подвергают очистке от белковых веществ. Для этого его подогревают в коагуляторе до 60–65 °С, добавляют 96% спирт в соотношении 2 объёма спирта на 1 объём концентрата, перемешивают и через 10 мин фильтруют через фильтр-пресс. Осадок на фильтре промывают спирто-водной смесью. Полученный фильтрат и промывную смесь упаривают в вакуум-выпарной установке (полностью удаляют спирт и частично — воду) до получения тёмно-бурой жидкости, содержащей не менее 2,2% аскорбиновой кислоты и не менее 65% сухих веществ. Препарат применяют для профилактики и лечения гиповитаминозов.

Получение концентрата витаминов группы Р

1. Экстракция сырья. Полученный после экстракции плодов шиповника в технологии препаратов аскорбиновой кислоты шрот с влажностью 68–73% направляют на экстракцию кипящей водой (98–99 °С). Извлечение фильтруют через фильтр-пресс.

2. Сгущение водного извлечения осуществляют в вакуум-выпарной установке до содержания в кубовом остатке 30–40% сухих веществ.

3. Сушка. Стущённую вытяжку сушат в вакуум-вальцовой сушилке в течение 8–10 с. Получают порошок, содержащий 20–22% веществ, обладающих Р-витаминной активностью. Выпускают в виде таблеток с содержанием 25 мг витамина Р, применяют для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов.

Получение каротиноидного препарата каротолин (*Carotolinum*)

1. Подготовка сырья. Шрот после вторичной экстракции в технологии концентрата витаминов группы Р высушивают в барабанной сушилке до содержания 6–8% влаги. В сухом шроте (жоме) каротиноиды не стойки (за 30 дней хранения при комнатной температуре теряется до 25%), поэтому его сразу направляют в сепаратор-отбойник, где отделяют семена. Полученная сухая мякоть может быть переработана либо экстракцией растительным маслом, либо экстракцией органическим растворителем с последующим растворением кубового остатка в масле.

2. Экстракция шрота растительным маслом. По данным Л.О. Шнайдемана, экстракцию шрота лучше проводить соевым, а не подсолнечным, маслом, так как первое содержит большее количество природных антиоксидантов (γ - и δ -токоферолов). Экстракцию маслом ведут методом мацерации в соотношении 1:2.

3. Экстракция органическими растворителями. Для экстрагирования используют дихлорэтан или хлористый метилен. Экстракцию ведут в непрерывно действующем экстракторе. Из полученного извлечения полностью отгоняют экстрагент в вакуум-выпарной установке до получения пасты с содержанием каротиноидов до 1,2%. Пасту затем растворяют в масле. Каротолин — маслянистая жидкость оранжевого цвета со специфическим запахом и вкусом. Кислотное число не превышает 3,5, содержание каротиноидов в пересчёте на β -каротин — не менее 1,2 г/л. Каротолин применяют при трофических язвах, экземе, атрофических изменениях слизистых оболочек и некоторых видах эритродермии наружно, выпускают во флаконах по 100 мл.

Получение концентрата витамина Е — масла шиповника (*Oleum Rosae Pingue*)

1. Подготовка сырья. Отбитые из шрота семена направляют на молотковую дробилку.

2. Экстракция сырья. Измельчённые семена экстрагируют дихлорэтаном или хлористым метилом методом мацерации.

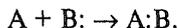
3. Отгонка экстрагента. Процесс осуществляют в вакуум-выпарной установке до получения масла шиповника. Препарат представляет собой маслянистую жидкость бурого цвета с зеленоватым оттенком, горьковатым вкусом и специфическим запахом. Кислотное число не превышает 5,5, содержание α - и β -токоферолов не менее 0,4 г/л, каротиноидов не менее 0,5 г/л. Препарат применяют при пролежнях, трофических язвах, дерматозах наружно, выпускают во флаконах по 100 мл.

11.1. Характеристика алкалоидов

Алкалоиды (позднелат. *alkali, alcali* — щёлочь, от арабск. *al-qali* — растительная зола + греч. *eidos* — вид) — сложные по структуре азотсодержащие органические соединения растительного происхождения, обладающие свойствами оснований и физиологической активностью.

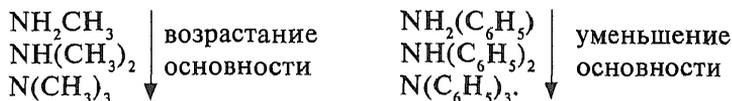
Основные свойства алкалоидов обусловлены наличием в их составе аминного азота, в соединениях подобного типа обычно трёхвалентного. В связи с тем, что у азота в образовании связей участвует три электрона на внешней орбите, в свободном состоянии остаётся пара электронов («неподелённая электронная пара»). Согласно теории американского учёного Г.Н. Льюиса, основание (В) — атом, молекула или ион, имеющий по крайней мере одну пару валентных электронов, ещё не принимающую участия в ковалентной связи, а кислота (А) — частица, в которой хотя бы один атом обладает вакантной орбиталью, способной принять пару электронов.

Типичная кислотно-основная реакция:



Соединение А:В можно назвать координационным соединением (координационная связь возникает за счёт пары электронов одного атома), или кислотно-основным комплексом. Частицы «А» называются кислотой Льюиса. Часто её называют акцептором, а основание — донором электронов. При обсуждении скоростей реакций, изучении их кинетики «А» называют электрофилом, а «В» — нуклеофилом. По Льюису, существует шкала силы оснований по отношению к особой

кислоте Льюиса — протону в водном растворе. Алкалоиды могут иметь различную основность в зависимости от радикалов у атома азота и в общей структуре алкалоидов. Чем больше алифатических радикалов у атома азота, тем более сильными основаниями являются алкалоиды, а ароматические радикалы уменьшают основность алкалоидов. Например:



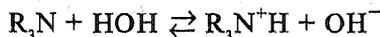
Подобное влияние радикалов на основность алкалоидов связано с тем, что алифатические группировки электронодонорные и, следовательно, усиливают электроотрицательность азота и увеличивают у него плотность электронов, а ароматические, карбонильные, карбоксильные и другие — акцепторные, они оттягивают электроны и уменьшают основность.

Константы диссоциации алкалоидов значительно различаются (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Константы диссоциации и основность алкалоидов

Алкалоиды	Константа диссоциации (K)	Отрицательный логарифм константы основности K_B (pK_B)	Отрицательный логарифм константы кислотности K_a (pK_a)
Атропин	$4,5 \times 10^{-5}$	4,30	9,70
Кодеин	$9,0 \times 10^{-7}$	6,05	7,95
Кофеин	$4,1 \times 10^{-12}$	11,39	2,61

В воде алкалоиды находятся как в виде свободного основания, так и в виде гидрата, в той или иной степени диссоциированного в зависимости от основности соединения.



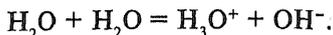
Константу ионизации алкалоида (константу основности) определяют, исходя из закона действия масс, по следующим формулам:

$$K_B = \frac{[R_3N^+H] \times [OH^-]}{R_3N},$$

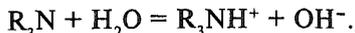
$$pK_B = -\lg K_B.$$

Международной ассоциацией химиков принято основность всех соединений выражать через pK_a (отрицательный логарифм константы кислотности). При этом исходят из того, что каждому основанию

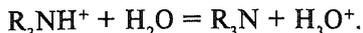
соответствует в растворе сопряжённая кислота. Растворитель (вода) обладает как кислотными, так и основными свойствами:



Алкалоид, проявляя себя основанием в воде, взаимодействует с протоном по следующему уравнению:



Приведённая реакция обратима, одновременно протекает следующий процесс:



Приведённые уравнения демонстрируют, что вода ведёт себя как кислота и как основание. В чистой воде и любом водном растворе (при постоянной температуре) произведение активностей (концентраций) ионов водорода и гидроксила постоянно и равно 1×10^{-14} ($-\lg K_w = 14$).

Исходя из изложенного, силу основности соединений можно выражать константой кислотности сопряжённой кислоты, обратно пропорциональной константе основности.

$$K_a = \frac{K_w}{K_b}, \quad pK_a = 14 - pK_b$$

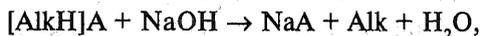
С кислотами алкалоиды образуют соли. Механизм солеобразования — действие протона на неподелённую пару электронов азота с образованием координационной и ионной связей, т.е. возникновением семиполярной (полуполярной) связи. Происходит полное присоединение молекулы кислоты с образованием соли и последующей диссоциацией на катион и анион.



Чем выше основность алкалоидов, тем легче они образуют соли. Слабые основания солей не образуют, например кофеин ($K = 4,1 \times 10^{-12}$).

Различие основности алкалоидов часто используют в технологии для разделения их смеси путём дробного подщелачивания водного раствора солей и избирательной экстракции оснований при различных значениях pH органическим растворителем, не смешивающимся с водой.

Алкалоиды в растениях содержатся в виде солей органических кислот. Неорганические основания (NaOH, KOH, NH_4OH), а также карбонаты и гидрокарбонаты натрия и калия переводят алкалоиды из солей в основания, что широко применяют в технологии выделения алкалоидов из водных извлечений.





С некоторыми солями тяжёлых металлов, органическими и неорганическими веществами кислотного характера алкалоиды образуют сложные комплексные соединения, плохо растворимые в воде, что используют для качественного и количественного анализа алкалоидов.

- Реактив Вагнера (раствор KJ и J₂) в кислой среде образует с алкалоидами, находящимися в растворах, соединения Alk·(HJ)_x(J₂)_y, выпадающие в виде бурого осадка.
- Реактив Майера (HgJ₂ + 2KJ = K₂HgJ₄) образует с растворами алкалоидов жёлтый осадок.
- Реактив Драгендорфа (KВiJ₄) позволяет получить с растворами алкалоидов оранжевый осадок, что часто используют при проявлении хроматограмм.
- Алкалоиды образуют осадки с растворами фосфорно-вольфрамовой кислоты [(H₃PO₄·12WO₃·2H₂O), реактив Шейблера], фосфорномолибденовой кислоты [(H₃PO₄·12MoO₃·2H₂O), реактив Зонненштейна]. Чувствительность реакций высока, например они позволяют выявить хинин в разведении 1:150 000.
- Для обнаружения и идентификации алкалоидов широко используют растворы пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенола), образующей характерные жёлтые кристаллические осадки.

11.2. Основные этапы развития химии и технологии алкалоидов

Впервые смесь алкалоидов из опия в виде кристаллов была получена в 1803 г. французским фармацевтом Дероном. В 1806 г. немецкий аптекарь Сертюрнер выделил из опия морфин и описал его свойства, установил в морфине наличие азота, основные свойства соединения и его снотворное действие.

Открытие азотсодержащего вещества в растении, установление его биологической активности вызвало большой интерес у биохимиков, химиков и медиков, так как ещё в начале XIX века считали, что растительные вещества, в отличие от веществ животного происхождения, не содержат азота. Французские химики Пельтье и Кавенту в 1818 г. выделили стрихнин и бруцин из семян чилибухи, а в 1820 г. — хинин и цинхонин из хинной коры. Термин алкалоиды предложен в 1818 г. Мейснером для сложнополучаемых и обладающих сильным физио-

логическим действием растительных азотистых соединений. В 1842 г. русский химик А.А. Воскресенский впервые выделил из бобов какао алкалоид теобромин, определил его структуру и свойства. Большое значение для развития химии алкалоидов имели труды А.М. Бутлерова (1828—1886). С 1858 г. он развивал теорию химического строения органических соединений, благодаря его работам стали возможными установление строения алкалоидов и их дальнейший синтез. А.М. Бутлеров, исследовав соединения, содержащиеся в хинной коре, показал, что в их основе лежит хинолиновое кольцо. В конце XIX века появились труды, обобщающие работы по получению и исследованию алкалоидов. Первой была книга ученика А.М. Бутлерова А.Е. Шацкого (1887) «Учение о растительных алкалоидах». В ней написано, что «открытие алкалоидов имело для медицины такое же важное значение, как открытие железа для мировой культуры».

Промышленное производство алкалоидов в России впервые организовано в Москве А.Е. Чичибабиным (1871—1945) с участием химиков В.М. Родионова, Н.Г. Пацукова, С.Н. Каневской и др. Во время I Мировой войны прекратился ввоз в Россию лекарственных веществ, преимущественно поступавших из Германии. На алкалоидном заводе в этот период были освоены производство опийных алкалоидов, выделение теобромина из шелухи бобов какао, производство атропина и гиосциаминина из семян дурмана и мандрагоры и др. Планомерная организация химико-фармацевтической промышленности и производства алкалоидов началась после 1917 г., был организован ряд научно-исследовательских институтов. Так, 20 ноября 1920 г. в Москве был открыт научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (НИХФИ), переименованный в 1937 г. во Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе. В 1920 г. создан научно-исследовательский институт в Харькове (ХНИХФИ). В 1921 г. Совнарком издал специальный декрет о сборе и культуре лекарственных растений. В мае 1925 г. состоялось первое Всесоюзное совещание по лекарственным растениям при Госплане. Для освобождения от импорта не произрастающих в России растений и введения в культуру отечественных растений, а также изучения их химического состава в 1931 г. был основан Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР). Позднее научно-исследовательские институты были открыты в Тбилиси (Тб. НИХФИ), Ташкенте (Институт химии растительных веществ) и др.

- В 1928 г. во ВНИХФИ была организована лаборатория по изучению химии алкалоидов, возглавленная академиком А.П. Ореховым (1881—1939). Под его руководством впервые проведено систематическое исследование флоры СССР на содержание алкалоидов. За 10 лет упорной и эффективной работы было изучено свыше 900 видов растений, выделено 65 новых алкалоидов, частично или полностью исследовано их строение, впервые внедрён в практику ряд алкалоидов (анабазин, сальсолин, сальсолидин, пахикарпин, цитизин, платифиллин и др.). Академик А.П. Орехов создал отечественную алкалоидную химию, его наиболее выдающиеся ученики — Г.П. Меньшиков, Р.А. Коновалова, С.Ю. Юнусов (чл.-корр. АН СССР, директор Института химии растительных веществ), А.С. Садьков (академик АН СССР) и др. В 1938 г. академик А.П. Орехов издал книгу «Химия алкалоидов», переизданную в 1955 г.
- Другую крупную школу алкалоидной химии возглавил профессор Н.А. Преображенский (1896—1968), заведующий кафедрой химии и технологии тонких органических соединений Московского института тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова. Под его руководством впервые осуществлён синтез пилокарпина, эметина, курарина, алкалоидов пуринового и тропанового рядов, а также ряда витаминов. Им издана книга «Химия органических лекарственных веществ» (1953).
- Под руководством чл.-корр. АН УССР проф. Н.А. Измайлова (ХНИХФИ) были впервые разработаны основы ионообменной технологии алкалоидов, а также предложена и внедрена ионообменная технология выделения морфина из отходов масличного мака.

В наибольшей степени производство различных индивидуальных алкалоидов было сосредоточено преимущественно на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе им. Ф.Э. Дзержинского, Ташкентском и Батумском химико-фармацевтических заводах.

Исследование растений на содержание алкалоидов и изучение их химической структуры продолжается и в настоящее время, что подтверждает динамика открытия алкалоидов: в 1920 г. зарегистрировано 300 алкалоидов, в 1938 г. — 500, в 1950 г. — 1000, в 1968 г. — 3500, в 1973 г. — 4959 алкалоидов (изучена химическая структура 3293 алкалоидов).

Если ранее изучение химической структуры алкалоидов длилось десятки и даже сотни лет (например, хинин был впервые выделен в 1820 г., а окончательно его структура была установлена в 1944 г., за

что американские химики Вудворд и Деринг получили Нобелевскую премию), то в настоящее время благодаря инструментальным методам анализа установление химической структуры осуществляют в течение нескольких месяцев.

11.3. Классификация алкалоидов

Ботаническая классификация

В начальный период развития органической химии алкалоиды подразделяли на группы в зависимости от образующих их растений, т.е. применяли ботаническую классификацию. В маке были обнаружены производные изохинолина, в табаке — пиридина, в хинном дереве — хинолина, в красавке — тропановые алкалоиды. Ботаническая классификация использована в монографии Т.А. Генри «Химия растительных алкалоидов». Однако в последующем одни и те же алкалоиды были обнаружены в растениях различных семейств, часто из одного растения выделяли различные по структуре основания (кофеин зарегистрирован в растениях, принадлежащих к шестнадцати семействам, никотин — к десяти). Названия алкалоидов, как правило, являются производными от латинского названия растения, где они впервые обнаружены, например скополамин (от скополия), кофеин (от кофе), винкалин, винканин, винервин (от растения *vinca*).

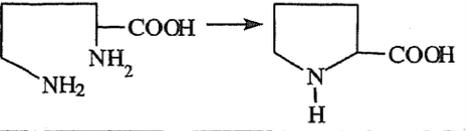
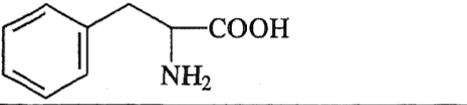
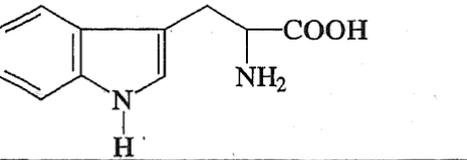
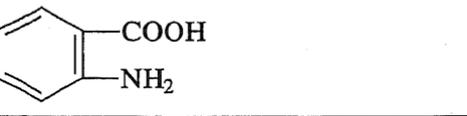
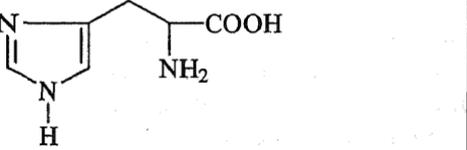
Фармакологическая классификация

В монографии R.H.F. Manske важнейшие алкалоиды сгруппированы по физиологическим свойствам: выделены наркотические и кардиоактивные алкалоиды, стимуляторы дыхания, спазмолитики, местные анестетики и др. Эта классификация интересна для врачей, фармакологов и биохимиков, а также химиков-синтетиков, занимающихся поиском веществ с определённым фармакологическим действием.

Биохимическая классификация

В биохимии существует классификация алкалоидов по характеру аминокислот, из которых они получают в процессе биогенеза (табл. 11-2). Хегнауер (Hegnauer, 1963) выделяет шесть основных аминокислот — вероятных источников многих алкалоидов.

Таблица 11-2. Классификация алкалоидов по аминокислотам

Группа по аминокислотам	Алкалоиды
I. Группа орнитина-пролина 	Гитрин, кускгигрин, тропин, атропин, кокаин, никотин и др.
II. Группа лизина 	Пиперидин, лобелин, анабазин, цитизин и др.
III. Группа фенилаланина 	Эфедрин, сальсолин, папаверин, морфин, протопин, ликорин и др.
IV. Группа триптофана 	Аймалин, резерпин, стрихнин, гармин, бревикалин и др.
V. Группа антраниловой кислоты 	Меликопин, пеганин и др.
VI. Группа гистидина 	Гистамин, пилокарпин, кофеин и др.

Приведённая систематика раскрывает связь алкалоидов с белковым метаболизмом. Основные вещества живой клетки — биополимеры (простые и специализированные белки, ферменты и нуклеиновые кислоты), ответственные за развитие и передачу специфических

признаков организма потомству, преобразующие продукты фотосинтеза в углеводы, липиды и новые белки. В клетках содержатся также низкомолекулярные соединения (вещества вторичного обмена), например алкалоиды. Назначение этих соединений для жизнедеятельности растения неясно. Различия по химическому составу, строению, свойствам и функциям, наличие их не во всех растениях делают сомнительными предположения об их однозначной роли в жизнедеятельности огромного многообразия растений. Высказаны предположения, что вторичные вещества — продукты обмена в клетке и являются шлаками, однако их содержание изменяется в период вегетации растений даже в течение суток. По мнению ряда авторов, алкалоиды — промежуточный материал для синтеза белков, однако введение алкалоидов в питательную среду при получении биомассы не способствует усилению синтеза белков. Возможно, алкалоиды защищают растения от поедания животными и поражения насекомыми, однако некоторые растения, содержащие алкалоиды, служат кормом для животных и поражаются насекомыми. Ученики и последователи А.П. Орехова (С.Ю. Юнусов, 1948, 1968; А.С. Садыков, 1968) — убеждённые сторонники активной роли алкалоидов в обмене веществ, что подтверждено биохимическими исследованиями. Считается, что продукты вторичного метаболизма — не «отходы» жизнедеятельности, а вещества, обеспечивающие специфические биохимические превращения и индивидуальность растений. Выявление роли вторичных продуктов обмена — проблема биоорганической химии, которую следует решать на молекулярном уровне. Доказано, что никотин, например, служит донором метильной группы и, возможно, участвует в окислительно-восстановительных процессах.

Химическая классификация

Академик А.П. Орехов предложил химическую классификацию алкалоидов на основе углеродно-азотного скелета (гетероцикла). На основании гетероцикла все алкалоиды делят на 13 групп. Ниже приведены химическая классификация алкалоидов, наиболее известные алкалоиды каждой группы и их специфическое действие в качестве лекарственных веществ.

1. Производные пирролидина (рис. 11-1). Наиболее известные представители этой группы алкалоидов — гигрин, кускгигрин, выделенные из листьев кокаинового куста, вьюнка, скополии (гималайской, тангутской) и других растений.

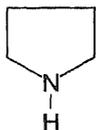


Рис. 11-1. Структурная формула пирролидина.

Четвертичные производные алкалоидов (например, гигроний) относят к ганглиоблокаторам кратковременного действия и используют во время хирургических операций для снижения артериального давления.

2. Производные 1-метилпирролизидина (гелиотридана) (рис. 11-2). Алкалоиды этой группы впервые обнаружены в растениях семейства сложноцветных, бурачниковых, бобовых в 1932–1939 гг. Г.П. Меньшиковым и другими сотрудниками лаборатории химии алкалоидов, руководимой академиком А.П. Ореховым.

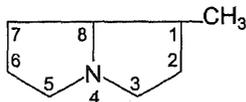


Рис. 11-2. Структурная формула 1-метилпирролизидина (гелиотридана).

Алкалоиды платифиллин, сенециофиллин и другие, выделенные из различных видов крестовников (плосколистного, широколистного), оказывают спазмолитическое действие, расширяют зрачок.

3. Производные пиридина (рис. 11-3).

К этой группе относят анабазин, выделенный А.П. Ореховым (1929) из травы анабазиса (ежовника безлистного), лобелин из травы лобелии, а также производные бициклической системы тропана, состоящей из пирролидинового и пиперидинового циклов (рис. 11-4).

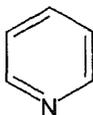


Рис. 11-3. Структурная формула пиридина.

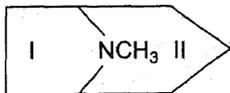


Рис. 11-4. Структурная формула тропана. I — пирролидиновый цикл; II — пиперидиновый цикл.

Они содержатся в растениях семейства паслёновых, маревых и др. В качестве сырья применяют красавку, белену, дурман, скополию. В медицинской практике широко используют алкалоиды гиосциамин, атропин, скополамин и другие, блокирующие м-холинореактивные системы, оказывающие спазмолитическое и мидриатическое действия. Их применяют, например, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме, а скополамин — также в качестве успокаивающего средства.

4. Производные хинолина (рис. 11-5). Эта группа включает хинин и его аналоги, содержащиеся в коре хинного дерева. Их широко применяли при малярии.

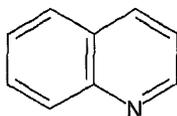


Рис. 11-5. Структурная формула хинолина.

5. Производные изохинолина (рис. 11-6). Эту группу алкалоидов широко применяют в медицинской практике. К производным изохинолина относят морфин, кодеин, папаверин, содержащиеся в растениях семейства маковых. Морфин и кодеин обладают обезболивающим, снотворным действиями, папаверин оказывает спазмолитическое действие. Алкалоиды сальсолин и сальсолидин (впервые выделены А.П. Ореховым и его учениками из солянки Рихтера семейства маревых) вызывают расширение сосудов, снижают артериальное давление, оказывают успокаивающее действие. Производное диизохинолина берберин применяют при холецистите.

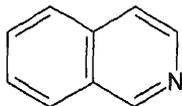


Рис. 11-6. Структурная формула изохинолина.

6. Производные индола (рис. 11-7). Стрихнин и бруцин, выделяемые из семян чилибухи, оказывают стимулирующее действие на органы чувств (зрительный и слуховой анализаторы), улучшают процессы обмена, возбуждают спинной мозг, их применяют при артериальной гипотензии, параличе, утомляемости. Алкалоиды резерпин и аймалин, выделяемые из коры корней раувольфии змеиной (вечнозелёного

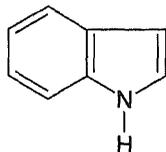


Рис. 11-7. Структурная формула индола.

кустарника семейства кутровых, произрастающего в Индии, Бирме), оказывают успокаивающее, гипотензивное (резерпин) и противоаритмическое (аймалин) действия. Эргоалкалоиды, выделяемые из спорыньи, используют, например, в акушерстве и гинекологии.

7. Производные имидазола (рис. 11-8). Наиболее известные алкалоиды этой группы — пилокарпин и его аналоги, выделяемые из кустарникового растения пилокарпус семейства рутовых, произрастающего в Бразилии. Пилокарпин применяют при глаукоме.

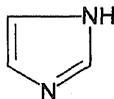


Рис. 11-8. Структурная формула имидазола.

8. Производные пурина (рис. 11-9). Пурин — бициклическая система, состоящая из пиримидинового I и имидазольного II циклов. Производные этой группы содержатся в листьях чая, семенах кофе, орехах кола и др. Известными представителями указанной группы являются алкалоиды кофеин, теобромин и теофиллин. Они оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему, повышают умственную и физическую работоспособность. Теобромин и теофиллин обладают выраженным мочегонным действием. Вышеперечисленные алкалоиды применяют при недостаточной сердечной деятельности, спазмах сосудов головного мозга и др.

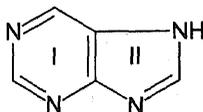


Рис. 11-9. Структурная формула пурина. I — пиримидиновый цикл; II — имидазольный цикл.

9. Производные хиназолина (рис. 11-10). Алкалоиды пеганин, фебрифугин и другие выделены из растений семейства парнолистниковых

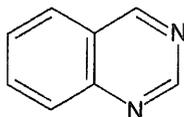


Рис. 11-10. Структурная формула хиназолина.

(например, семян гармалы). Они оказывают противомаларийное действие, но в связи с высокой токсичностью их не применяют в медицинской практике.

10. Производные акридина (рис. 11-11). Алкалоиды эвоксантин и меликопин открыты в 1949 г. (выделяют из растений семейства рутовых), оказывают гипотензивное действие, но в медицине их не применяют.

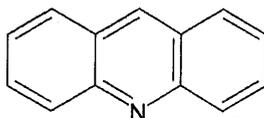


Рис. 11-11. Структурная формула акридина.

11. Стероидные алкалоиды (рис. 11-12). К этой группе веществ относят производные полициклической системы (циклопентанофенантреновой, соласодин и др.), являющиеся агликонами в глюкоалкалоидах и содержащиеся в растениях семейства паслёновых. Промышленным сырьём для получения соласодина служит надземная часть паслёна дольчатого. Стероидные алкалоиды в медицине не применяют, но они служат сырьём для синтеза стероидных гормонов (кортизона, гидрокортизона, преднизона, преднизолона). Синтез стероидных гормонов разработан в 1957 г. в ВНИХФИ.

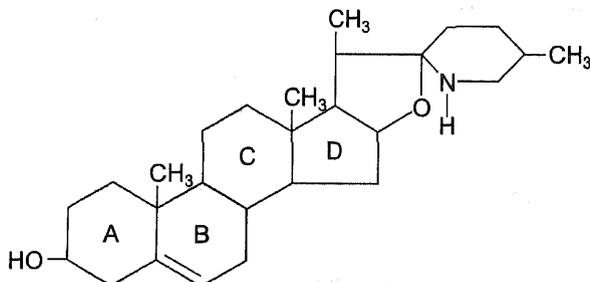


Рис. 11-12. Структурная формула соласодина.

12. Ациклические алкалоиды с азотом в алифатической цепочке. К этой группе алкалоидов относится эфедрин (рис. 11-13), а также колхамин и колхицин (рис. 11-14). Эфедрин оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему. Препараты эфедрина применяют при артериальной гипотензии, бронхиальной астме, аллергических заболеваниях (крапивнице), насморке (ринитах) и т.д.

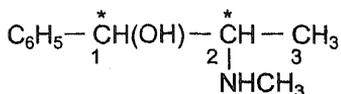


Рис. 11-13. Структурная формула эфедрина (L-1-фенил-2-метиламино-пропанола-1). «*» — асимметрический атом углерода.

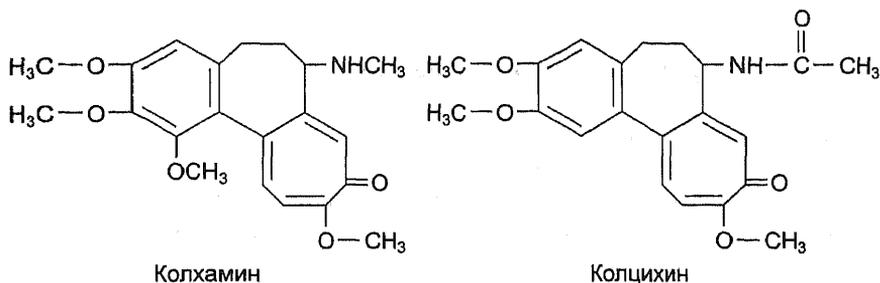


Рис. 11-14. Структурные формулы колхамина и колхицина.

Колхамин и колхицин выделяют из лукович безвременников великолепного и осеннего. Они содержат два циклогептана (гидрированный и ароматический). Колхамин в 7–8 раз менее токсичен, чем колхицин. Колхамин и колхицин применяют при раке кожи и пищевода, а также при подагре.

13. Алкалоиды неустановленного строения.

Представленная химическая классификация требует дополнительной разработки, так как выделен и изучен ряд алкалоидов с химической структурой, не соответствующей указанным группам. Из 5000 изученных алкалоидов многие являются ценными лекарственными веществами. Например, галантамин (рис. 11-15), выделенный сотрудниками ВНИХФИ (1947–1952) из лукович подснежника Воронова и растения Унгернии Виктора (семейство амариллисовые). В 1954 г. галантамин разрешён к клиническому применению. В основе химической структуры галантамина лежит азоциклогептан.

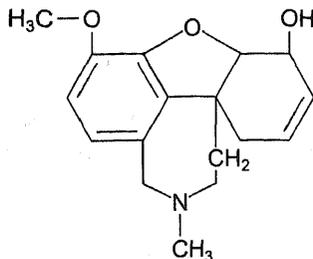


Рис. 11-15. Структурная формула галантамина.

Применяют галантамин для улучшения нервно-мышечной проводимости, например при полиомиелите, мышечной дистрофии, нарушениях мозгового кровообращения.

11.4. Распространение алкалоидов в растениях

Флора России насчитывает около 20 000 видов растений, на содержание алкалоидов обследовано около 4000 видов, из них примерно 10% содержит алкалоиды. В самом растении алкалоиды распределены обычно неравномерно. Иногда могут содержаться в коре, листьях, плодах, семенах, а в других частях растений они содержатся в малом количестве или отсутствуют. Например, в красавке (белладонне) содержание алкалоидов следующее: в листьях — 0,5–1%, в корнях — 0,4–1,3%, в стеблях — 0,1–0,6%, в плодах — 0,7%, в цветках — 0,25–0,65%.

В различных видах растений, относящихся к одному роду, отмечены значительные колебания в содержании алкалоидов, например в листьях белены чёрной содержится 0,01–0,07% тропановых алкалоидов, а в листьях белены египетской — 1%.

Обычно процентное содержание алкалоидов в отдельных частях растений невелико. Если в растении содержится 1–2% алкалоидов, его считают богатым алкалоидоносным сырьём. В то же время в коре хинного дерева, корнях барбариса содержание алкалоидов достигает 10–15%.

Процентное содержание алкалоидов подвержено сильным колебаниям, зависящим от части растения, времени года, условий произрастания (климата, почвы, влажности и т.д.). Сбор растения организуют, когда содержание алкалоидов максимально. Обычно растение содержит не один, а несколько алкалоидов (иногда до 15–20), поэтому возникают дополнительные трудности по выделению отдельных алкалоидов.

Алкалоиды содержатся в растениях в виде солей чаще органических (щавелевой, яблочной, уксусной, янтарной, меконовой и др.), реже минеральных (серной, фосфорной и роданистоводородной) кислот.

11.5. Свойства алкалоидов

Большинство алкалоидов оснований — белые кристаллические вещества, некоторые алкалоиды (например, анабазин, никотин, кускуггрин, кониин) — жидкие или газообразные (метиламин, триметиламин и др.). Алкалоиды могут быть окрашены (например, берберин в жёлтый цвет, а сангвинарин в медно-красный) и иметь своеобразный вкус (например, хинин и стрихнин очень горькие). Соли алкалоидов, как правило, — кристаллические вещества, могут быть окрашены (пикраты, пикролонаты, аураты), многие гигроскопичны.

Основания алкалоидов растворимы в органических извлекателях (хлороформе, дихлорэтане, бензоле, спирте), избирательно растворимы в этиловом и петролейном эфирах, плохо — в воде. Соли алкалоидов обычно хорошо растворимы в воде и не растворимы в таких органических жидкостях, как хлороформ, дихлорэтан и др.

Большинство алкалоидов — оптически активные вещества, так как имеют асимметрические атомы углерода, однако обнаружены и неактивные алкалоиды. В растениях оптически активные алкалоиды содержатся в виде L-изомеров, их физиологическая активность значительно больше, чем рацематов.

Ряд алкалоидов имеет различные функциональные группы, например фенольные гидроксилы в морфине и сальсолине, карбонильная группа в лобелине, карбоксильная — в нарцеине. Некоторые алкалоиды (например, атропин, гиосциамин, скополамин) — сложные эфиры, легко подвергающиеся гидролизу.

11.6. Общие методы выделения алкалоидов

Методы выделения смеси алкалоидов из растительного сырья и их очистки от основной массы сопутствующих веществ подразделяют на три типа: экстракционные, ионообменные и электрохимические.

11.6.1. Экстракционные методы

Отделение балластных и сопутствующих веществ в экстракционных методах основано на процессе жидкостной (жидкость-жидкость) многократной избирательной экстракции алкалоидов в виде оснований или солей различными растворителями, исходя из их специфических свойств по растворимости.

11.6.1.1. Экстракция в системах жидкость-жидкость

Экстракция в системе жидкость-жидкость — диффузионный процесс, протекающий с участием двух взаимно нерастворимых или ограниченно растворимых жидких фаз, между которыми распределяется экстрагируемое вещество. Процесс экстракции описывается уравнением массообмена.

$$G = K(C_1 - C_p)F\tau,$$

где G — количество проэкстрагированного вещества, кг; K — коэффициент массопередачи, м/с; F — поверхность соприкосновения фаз, м²; C_1 — концентрация вещества в вытяжке, кг/м³; C_p — соответствующая ей равновесная концентрация, кг/м³; τ — время экстракции, с.

Для повышения скорости экстрагирования исходный раствор (вытяжку) и экстрагент приводят в тесный контакт путём перемешивания. Периодический процесс экстракции проводят обычно многократно.

Достоинство экстракции в системе жидкость-жидкость по сравнению с другими процессами (выпариванием, ректификацией) — низкая (комнатная) рабочая температура. Подобрав высокоизбирательный экстрагент, часто достигают более полного разделения веществ, чем при других массообменных процессах. Однако необходимость использования дополнительного экстрагента и последующая его регенерация приводят к усложнению аппаратного оформления и удорожанию процесса экстракции.

Процесс экстракции протекает до установления динамического равновесия в системе и количественно характеризуется коэффициентом распределения. Согласно закону распределения (сформулирован Нернстом в 1890 г.), если имеется смесь веществ, то каждое из них распределяется между обеими фазами со своим индивидуальным коэффициентом распределения независимо от присутствия других веществ. Коэффициент распределения зависит от температуры и давления в системе. В соответствии с законом Нернста:

$$K_p^{e \rightarrow o} = \frac{C_o}{C_a}$$

где $K_p^{e \rightarrow o}$ — коэффициент распределения из водной фазы в органическую; C_o — концентрация вещества в получаемом экстракте, кг/м³; C_a — концентрация вещества в вытяжке (исходный раствор), кг/м³.

Вещества переходят в органический растворитель в неионизированном состоянии. При экстракции веществ водой соли алкалоидов подвержены ионизации, поэтому в этом случае используют несколько изменённое уравнение Нернста:

$$K_p = \frac{C_o}{C_a(1-\alpha)}$$

где K_p — коэффициент распределения; C_o — концентрация вещества в получаемом экстракте, кг/м³; C_a — концентрация вещества в вытяжке (исходный раствор), кг/м³; α — степень диссоциации вещества.

Требования, предъявляемые к экстрагентам

Для проведения процесса экстракции жидкость-жидкость к экстрагентам предъявляют следующие требования.

1. Селективность (избирательность) экстрагента. Под селективностью понимают способность экстрагента предпочтительно извлекать один из нескольких компонентов раствора.

2. Высокий коэффициент распределения. Необходимо подобрать растворитель, чтобы достигнуть значения коэффициента распределения порядка 10–100. Соблюдение этого требования позволит при экстрагировании получать более концентрированный раствор извлекаемого компонента, сократить количество экстракций и расход экстрагента. Часто для увеличения коэффициента распределения и повышения избирательности экстрагента используют процесс высаливания и изменения значения рН вытяжки для уменьшения в ней растворимости целевого компонента.

3. Оценка ёмкости экстрагента. Выбираемый экстрагент должен обладать большой ёмкостью, т.е. растворять большое количество извлекаемого вещества. При несоблюдении этого требования в результате экстракции получают разбавленный раствор (вследствие плохой растворимости в экстрагенте извлекаемого вещества).

4. Растворимость экстрагента. Экстрагент не должен растворяться в жидкой среде вытяжки, т.е. жидкости должны быть нерастворимыми

друг в друге. Высокая взаимная растворимость жидкостей приводит к большим потерям экстрагента и получению загрязнённого раствора. Если растворители ценные и в большой степени растворяются друг в друге, потребуется их дальнейшая регенерация. При регенерации большую роль играют температура кипения и теплота парообразования растворителя.

5. Доступность и стоимость экстрагента. Чтобы сократить расходы, необходимо учитывать стоимость и доступность экстрагента, его токсичность, температуру кипения и теплоту парообразования (в виду последующих затрат на тепло и хладоагенты).

6. Плотность экстрагента. Следует выбирать экстрагент, отличающийся по плотности от растворителя вытяжки. Разность плотностей жидких фаз должна быть возможно большей, так как она определяет скорость расслаивания несмешивающихся жидкостей и с ней связана длительность процесса отстаивания фаз.

7. Межфазовое натяжение. Для ускорения расслаивания несмешиваемых жидкостей при их разделении (отстаивании) необходимо, чтобы межфазовое натяжение было достаточно высоким. Чрезмерно большое межфазовое натяжение приводит к увеличению энергии, затрачиваемой на создание дисперсии, а жидкости с малым межфазовым натяжением образуют стабильные эмульсии, что приводит к увеличению времени отстаивания.

8. Межфазовая турбулентность представляет самопроизвольную активность поверхности при соприкосновении жидких фаз. Межфазовая турбулентность вызывается резкими различиями свойств (вязкости, межфазового натяжения, концентрации и т.д.) двух соприкасающихся жидкостей. Она усиливает интенсивность внутренней циркуляции, увеличивает поверхность массопередачи. В ряде случаев скорость экстракции увеличивается в 10 раз, что влияет на производительность установок.

9. Наличие ПАВ. В ряде случаев в вытяжке содержатся ПАВ, например сапонины. Они адсорбируются на поверхности фаз и снижают поверхностное натяжение, что при перемешивании способствует образованию стойких эмульсий, приводящих к увеличению длительности отстаивания и потерям экстрагируемого вещества. Под влиянием ПАВ возможно уменьшение подвижности поверхности, что влияет на величину массопередачи. Некоторые ПАВ, адсорбируясь на границе раздела фаз, могут увеличивать её жесткость и препятствовать нормальному перемещению поверхности. ПАВ влияют на фор-

му каплею, возникающих при диспергировании, изменяют скорость их падения и подъема и тем самым воздействуют на величину массопереноса экстрагируемого компонента.

Аппаратурное оформление процесса экстракции

Экстракторы периодического действия

В малотоннажном производстве для экстракции жидкости жидкостью часто используют типовые экстракторы периодического действия с мешалками. Для выбора режима экстрагирования предварительно определяют время установления равновесия в системе жидкость-жидкость. Процесс экстракции в таких аппаратах проводят многократно. Рассчитать число экстракций, необходимых для достижения принятого выхода вещества, можно по формуле Мищенко и Равделя.

$$x = \frac{\lg \frac{q_n}{q_o}}{\lg \frac{\frac{1}{K_p} \times V_s}{V_o + \frac{1}{K_p} \times V_s}},$$

где x — число экстракций; q_n — предельное количество оставшихся непроэкстрагированных веществ в вытяжке, кг; q_o — общее количество веществ, находящихся в вытяжке, кг; K_p — коэффициент распределения ($K_p^{o \rightarrow o}$ — из водной фазы в органическую, $K_p^{o \rightarrow v}$ — из органической фазы в водную); V_o — объем вытяжки, л; V_s — объем экстрагента, используемого для каждой экстракции, л.

В первичной вытяжке, полученной из растительного сырья, содержится большое количество различных проэкстрагированных веществ, в том числе и обладающих поверхностной активностью, поэтому при интенсивном перемешивании на границе раздела фаз часто образуется стойкая эмульсия, препятствующая их разделению. При этом много времени затрачивается на их отстаивание. Поэтому при производстве очищенных фитопрепаратов наиболее часто используют экстракторы гравиметрического типа, в которых разделение фаз достигается вследствие разности плотностей жидкостей, а интенсификация процесса производится созданием большой межфазовой поверхности и разности концентраций. Наряду с типовой аппаратурой, используемой в химической промышленности, для производства

фитопрепаратов применяют специфическое оборудование, например батарею перфораторов (рис. 11-16).

Процесс экстрагирования в батарее перфораторов осуществляют пропуская «лёгкой» жидкости в виде капель через стабильный слой «тяжёлой». Обычно используют батарею, состоящую из трёх экстракторов (1), расположенных каскадно. В нижней части каждого экстрактора установлен перфорированный грибок (2), необходимый для подачи лёгкой фазы в виде капель для увеличения межфазной

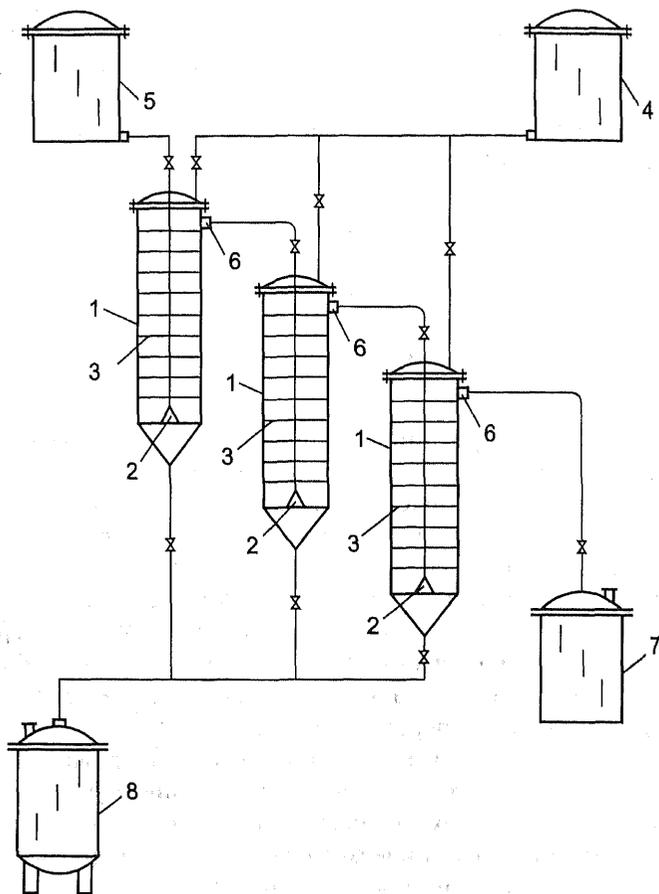


Рис. 11-16. Схема батареи перфораторов. 1 — экстрактор; 2 — перфорированный грибок; 3 — перфорированные перегородки; 4, 5 — мерники; 6 — штуцер; 7, 8 — сборники.

поверхности. Применяют экстракторы удлинённой формы, разделённые перфорированными перегородками (3) на несколько секций для дробления лёгкой фазы. Из мерника (4) в экстракторы заливают жидкость (или вытяжку) с большей плотностью («тяжёлую»), а из мерника (5) подают жидкость с меньшей плотностью «лёгкую». Благодаря гидростатическому давлению «лёгкая» жидкость поступает в экстрактор снизу и в виде капель проходит через слой «тяжёлой» жидкости, накапливаясь в верхней части экстрактора, из которого через штуцер (6) поступает последовательно в следующие два экстрактора. Благодаря удлинённой форме экстракторов увеличивается время контакта фаз и создаётся требуемая разность концентраций, что способствует, например, переходу оснований алкалоидов из водной вытяжки в органический экстрагент. Отработанную водную вытяжку собирают в сборник (7), а раствор в органическом экстрагенте сливают в сборник (8). Таким образом, батарея перфораторов — установка каскадного типа, где процесс экстракции жидкость-жидкость протекает плавно, без образования эмульсии на границе раздела фаз. Батарею перфораторов обычно используют в серийном производстве с оборудованием совмещённой схемы для производства аналогичных по технологии фитопрепаратов.

Экстракторы непрерывного действия

В крупносерийном и массовом производствах применяют высокопроизводительные экстракторы непрерывного действия. Из оборудования, выпускаемого для химической промышленности, в фармацевтической промышленности используют аппараты колонного типа. Принцип подачи жидких фаз в такие аппараты представлен на рис. 11-17.

Колонный цилиндрический аппарат, имеющий в верхней и нижней частях перфорированные перегородки, заполнен кольцами Рашига или перегороджен ситчатыми или колпачковыми дисками для создания необходимой поверхности соприкосновения фаз. «Лёгкую» жидкость подают снизу, а «тяжёлую» — сверху, т.е. жидкости перемещаются по принципу противотока в диспергированном состоянии, что увеличивает межфазную поверхность. Наряду с достоинствами колонные аппараты имеют и недостатки (громоздкость, необходимость большой высоты производственных помещений и длительного периода времени для повторного пуска после остановки колонн).

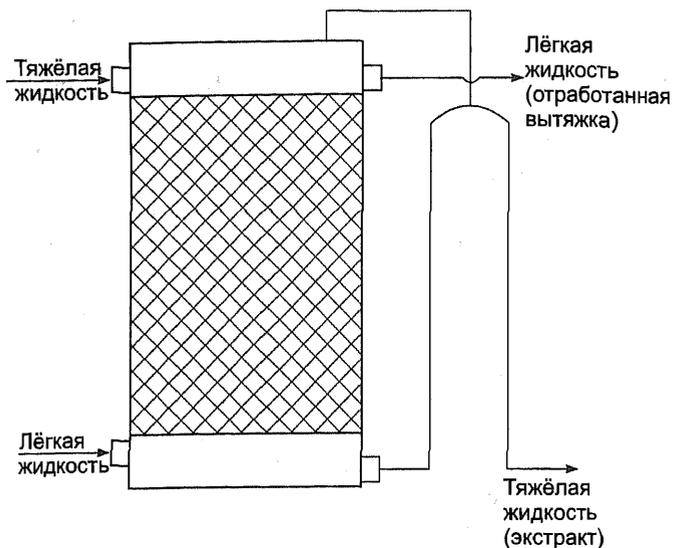


Рис. 11-17. Принцип подачи жидких фаз в аппараты колонного типа.

Применение центробежных экстракторов ограничено тем, что они очень чувствительны к загрязнениям, особенно к эмульгирующим веществам. Кроме того, это не всегда целесообразно ввиду сложности их конструкции, больших расходов электроэнергии, затруднённости ремонта.

При жидкостной экстракции извлечений из растительного материала интенсивное смешение нежелательно, но необходима большая поверхность контакта фаз и её быстрое обновление. С этой точки зрения заслуживает внимания экстрактор Г.К. Гончаренко, предложенный для проведения процесса экстракции жидкость-жидкость при производстве фитопрепаратов. Экстрактор Гончаренко — горизонтальный экстрактор (поэтому его установка не требует большой высоты производственных помещений, и он проще в обслуживании). Схема экстрактора представлена на рис. 11-18.

Аппарат представляет горизонтальный цилиндр (1) с боковыми крышками (2) на фланцах. Каждая крышка имеет по два штуцера для ввода и вывода «тяжёлой» и «лёгкой» жидкостей. По центру аппарата проходит вал (3), на котором укреплены насадки — набор перфорированных цилиндров (4) с уменьшающимся диаметром, в количестве, зависящем от необходимой поверхности фаз. Между концами вра-

щающейся насадки и крышками расположены отстойные камеры с перфорированными перегородками (5) для успокоения (расслоения) жидкостей. В рабочем состоянии нижняя часть аппарата до середины заполнена «тяжёлой» жидкостью (дихлорэтаном, хлороформом или др.), подаваемой через штуцер (6). «Лёгкая» фаза (вода) движется противотоком по верхней части аппарата, подаётся через штуцер (8). Потоки движутся под действием напора входящих жидкостей. Скорость движения жидкостей по аппарату зависит от скорости их подачи. При регулировании можно достичь желаемой степени извлечения. Жидкость, лучше смачивающая насадку, вносится в другую фазу в виде плёнки на поверхности насадки и в виде плёнки, заполняющей отверстия перфорации. При вращении насадки происходит многократное и непрерывное обновление плёнки, что благоприятно влияет на массопередачу. Через штуцеры 7 и 9 «тяжёлая» и «лёгкая» фазы выводятся из аппарата.

Эффективность перфорированных цилиндров в 6 раз выше, чем гладких. Суммарная нагрузка в аппарате составляет $5-33 \text{ м}^3/\text{м}^3\cdot\text{ч}$.

В аппарате с вращающейся насадкой на 1 м^3 объёма приходится около 220 м^2 поверхности насадки. Расход энергии незначителен, так как скорость вращения насадки равна $19-35 \text{ об/мин}$. В аппарате отсутствуют тонкие проходы, можно обрабатывать жидкости грубой фильтрации. Расход органического растворителя в 2-4 раза меньше, чем в экстракторах другого типа, а скорость экстракции, например алкалоидов, выше в 3-4 раза.

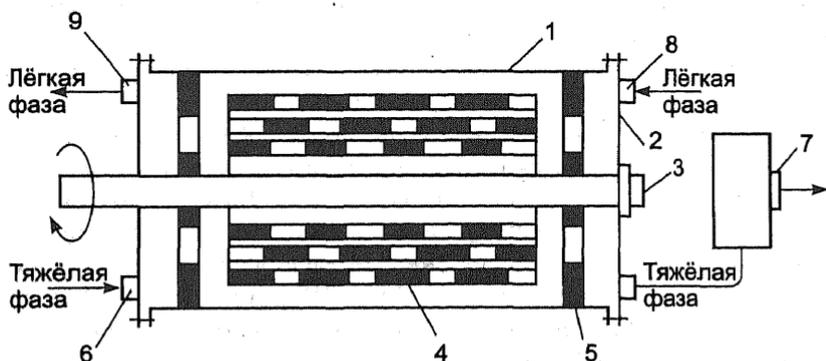


Рис. 11-18. Схема экстрактора Гончаренко. 1 — цилиндр; 2 — боковые крышки; 3 — вал; 4 — перфорированные цилиндры; 5 — перфорированные перегородки; 6, 7, 8, 9 — штуцеры.

11.6.1.2. Экстракционный метод (первая модификация)

Процессуальная схема выделения и очистки алкалоидов экстракционным методом (первая модификация) приведена на рис. 11-19.

Экстракцию сырья производят водой или раствором разбавленной кислоты, т.е. алкалоиды экстрагируют в виде солей. Соли, как правило, хорошо растворимы в воде. Разбавленные растворы кислот используют, если алкалоиды относятся к слабым основаниям и соли их легко гидролизуются в водных растворах. Затем для очистки водную вытяжку подщелачивают раствором аммиака (или, при допустимости, раствором гидроксида или карбоната натрия) до $\text{pH} = 10\text{--}11$, алкалоиды (основания) экстрагируют дихлорэтаном, хлороформом или другим органическим растворителем, не смешивающимся с водой. Если в водной вытяжке содержится относительно большое количество органического растворителя, его регенерируют путём отгонки. Экстракция жидкости жидкостью позволяет отделить алкалоиды от большей массы балластных веществ (сахаров, солей, белков, красящих веществ и т.д.). Однако часть сопутствующих веществ (например, ряд пигментов, органических кислот, спиртов) переходит в органический растворитель. Чтобы отделить от них алкалоиды, производят экстракцию дихлорэтановой вытяжки 10% раствором серной кислоты. При этом алкалоиды в виде солей переходят в водный раствор. Процесс экстракции часто проводят, используя частичный противоток (для получения концентрированной вытяжки), или водную вытяжку концентрируют путём упарки. Для удаления остатков пигментов, солей железа водный раствор алкалоидов обрабатывают активным углем, раствор фильтруют, алкалоиды осаждают при перемешивании и охлаждении 25% раствором аммиака, доводя значение pH до 11–12. Полученный осадок отфиговывают и сушат. Если алкалоиды относительно растворимы в воде, после добавления аммиака их экстрагируют органическим растворителем, который затем отгоняют и получают смесь оснований алкалоидов. Выделенная смесь алкалоидов может быть использована для получения новогаленового препарата или поступает на стадию разделения алкалоидов для выделения индивидуальных соединений и получения их солей. Представленный метод позволяет выделить очищенный комплекс алкалоидов с выходом порядка 45–60%.

Достоинство метода — использование для экстракции растительного сырья доступного, дешёвого, удобного с точки зрения охраны труда и техники безопасности экстрагента — воды.

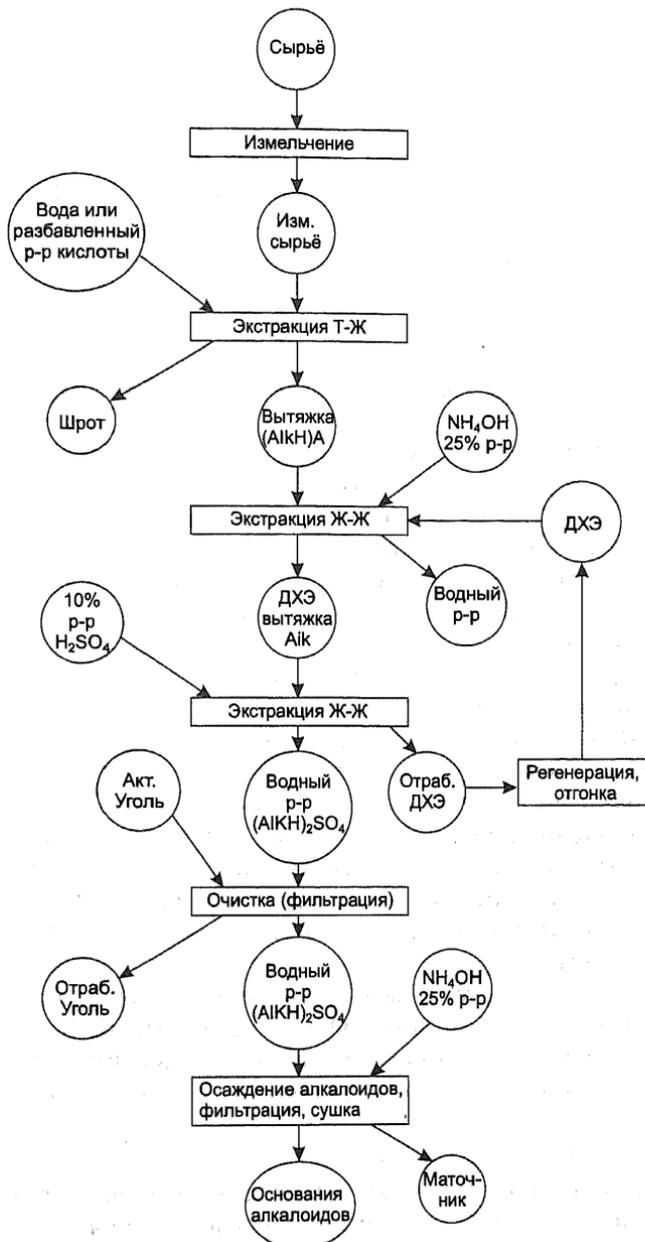


Рис. 11-19. Процессуальная схема выделения и очистки алкалоидов экстракционным методом (первая модификация).

Недостатки метода следующие.

- В процессе экстракции сырья получают разбавленные растворы с большим количеством балластных веществ, значительно превышающим содержание алкалоидов (около 30% массы сырья).
- Процесс очистки многостадийный, трудоёмкий, связан с использованием сложного оборудования. Часто процесс экстракции сопровождается образованием стойкой эмульсии на границе раздела фаз, что затрудняет их разделение и приводит к потерям алкалоидов.
- При концентрировании водной вытяжки возможно разложение и окисление алкалоидов.

11.6.1.3. Экстракционный метод (вторая модификация)

Вторая модификация экстракционного способа заключается в первичной экстракции смоченного раствором аммиака растительного сырья органическим растворителем (например, дихлорэтаном, хлороформом). Основания алкалоидов переходят в вытяжку вместе с рядом балластных соединений. Общее количество экстрактивных веществ составляет около 3–5% (если содержание алкалоидов в сырье менее 1%).

Процесс очистки алкалоидов от смол, пигментов, жироподобных веществ и других сопутствующих компонентов проводят путём экстракции 10% раствором серной кислоты, куда алкалоиды переходят в виде солей, а основная масса балластных веществ остаётся в органическом растворителе. Водную вытяжку обрабатывают активным углем для удаления примесей пигментов, раствор фильтруют, алкалоиды осаждают раствором аммиака или другой щёлочи в реакторе с мешалкой и рубашкой при охлаждении. Осадок отделяют на центрифуге и сушат. Выход алкалоидов обычно составляет 55–65% их содержания в сырье.

Процессуальная схема выделения и очистки алкалоидов экстракционным методом (вторая модификация) приведена на рис. 11-20.

Вторая модификация экстракционного метода имеет меньшее количество стадий, алкалоиды выделяются более очищенными при более высоком выходе.

Недостатки метода следующие.

- Необходимость использования больших количеств органического растворителя для экстракции растительного сырья.
- Повышенные требования к герметизации экстракторов во избежание загрязнения окружающей среды парами экстрагента.

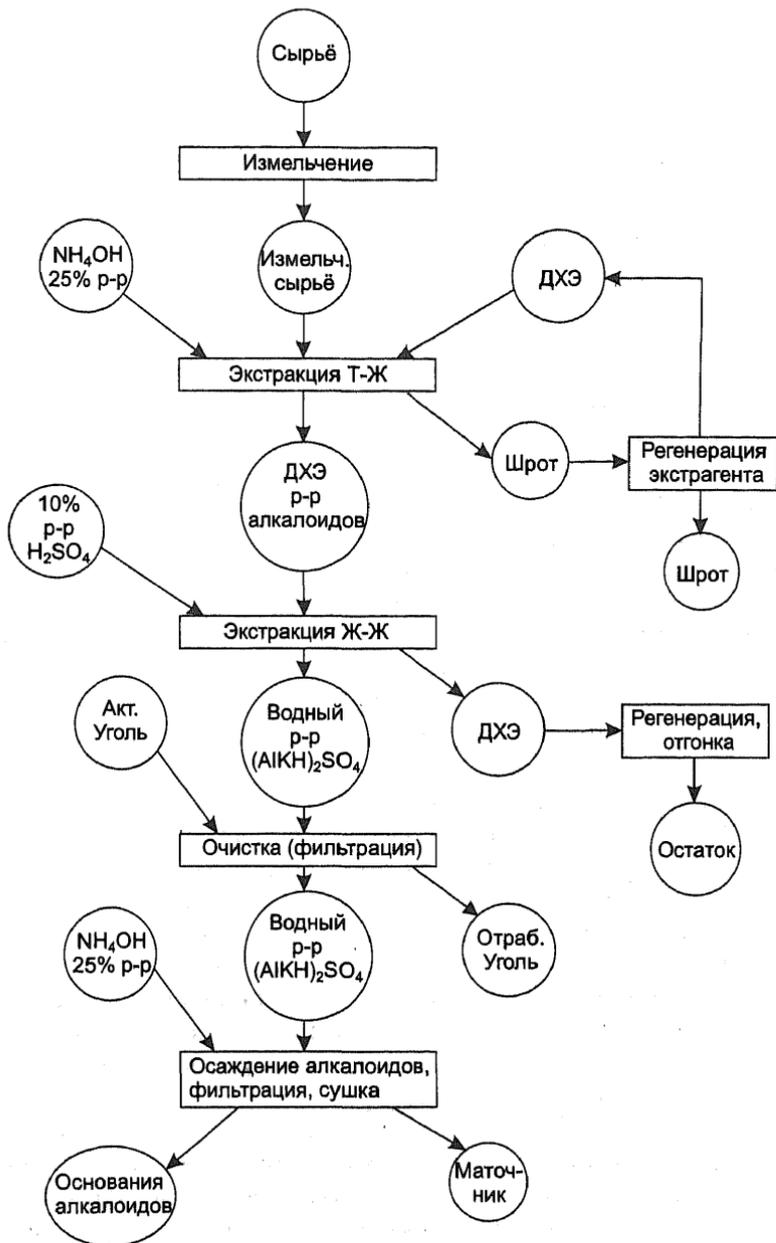


Рис. 11-20. Процессуальная схема выделения и очистки алкалоидов экстракционным методом (вторая модификация).

- Повышенные требования по технике безопасности, так как пары органических растворителей токсичны и огнеопасны. Необходимость использования мощной приточно-вытяжной вентиляции.
- Громоздкость оборудования.
- Трудоёмкость процесса.

11.6.2. Ионообменный метод выделения и очистки алкалоидов

Экстракцию алкалоидов из растительного сырья при ионообменной очистке производят водой или разбавленным раствором сильной кислоты (хлороводородной, серной). Выбор экстрагента зависит от основности алкалоидов и характера органических кислот, в виде солей которых алкалоиды содержатся в растительном сырье. Соли слабых оснований и кислот в воде подвергаются гидролизу, основания алкалоидов плохо растворимы в воде. Использование растворов перечисленных кислот способствует образованию менее гидролизующихся солей, избыток ионов водорода способствует сдвигу реакции гидролиза в сторону образования соли. Ионный обмен алкалоидов оптимально осуществляется в водной среде, так как алкалоиды в виде солей имеют большую степень ионизации.

Основные принципы адсорбционной ионообменной технологии алкалоидов, сформулированные чл.-корр. АН УССР профессором Н.А. Измайловым, следующие.

1. Выбор ионита и условий адсорбции должен обеспечивать преимущественную и максимальную адсорбцию извлекаемой соли алкалоида и её минимальную остаточную концентрацию в растворе в условиях равновесия.

2. Десорбирующий растворитель должен быть выбран так, чтобы в условиях равновесия элюат с относительно высокой концентрацией вещества находился в равновесии с адсорбентом с малым количеством вещества, чтобы из десорбирующего растворителя адсорбция алкалоидов была минимальной.

3. Особенность ионного обмена органических веществ на синтетических ионообменных смолах заключается в том, что он не подчиняется обычным уравнениям изотермы ионного обмена, выведенным на основании закона действия масс, т.е. зависимость не прямолинейная. Величина коэффициента избирательности обмена органических ионов больше, чем неорганических. Особенность обмена орга-

нических ионов заключается в том, что сорбция большого органического иона на ионите происходит за счёт действия электростатических и молекулярных сил.

4. Важен выбор оптимального значения рН раствора. Этот показатель должен обеспечивать максимальную ионизацию солей алкалоидов в растворе и в то же время не допускать снижения величины сорбции иона алкалоида за счёт конкурирующего действия ионов водорода при увеличении концентрации последнего.

5. Для десорбции алкалоидов из ионита, необходимо, чтобы в растворе находилось избыточное количество вытесняющего иона. Обычно применяют неводные растворы вытесняющего компонента. В неводных растворителях снижается степень ионизации оснований алкалоидов, т.е. создаются условия для максимально эффективной десорбции органических ионов неорганическими. Недостатки водных растворов щёлочей следующие.

- Меньший выход алкалоидов, так как они частично ионизированы и подвергаются обратной сорбции.
- Алкалоиды в водной среде могут подвергаться разложению, также возможна потеря алкалоидов, так как они в воде плохо растворимы и в процессе десорбции будет образовываться их суспензия в воде.
- При десорбции в элюат переходит много балластных веществ.

Для выделения алкалоидов необходимо использовать сильноокислотные иониты, так как на них лучше сорбируются алкалоиды и меньше — балластные вещества. К сильноокислотным относят катиониты, содержащие сильно диссоциированные кислотные группы (сульфо-кислотные, фосфорнокислотные), способные к обмену катионов ионогенных групп на другие катионы в щелочной, нейтральной и кислой средах. Слабокислотные — катиониты, содержащие слабо диссоциированные кислотные группы (карбоксильные, фенольные и др.), способные обменивать свой ион водорода в заметной степени на другие катионы лишь в щелочной среде.

11.6.2.1. Характеристика ионитов

Ионит представляет собой сложный нерастворимый поливалентный каркас (ион), связанный ионной связью с подвижными ионами противоположного знака. В катионитах высокомолекулярный каркас — колоссальный фиксированный поливалентный анион, заряды которого уравновешены подвижными катионами, способными при

контакте с растворами электролитов к обмену с внешними катионами. Иониты представляют собой твёрдые пористые вещества.

К ионитам, используемым для выделения алкалоидов, предъявляют следующие требования.

1. Иониты не должны растворяться в воде.

2. Иониты должны обладать механической прочностью, их набухаемость должна составлять 10–15% их собственной массы.

3. Иониты должны быть химически стойкими, т.е. не вступать в реакцию с выделяемыми веществами.

4. Иониты должны иметь достаточную обменную способность (ёмкость), обладать избирательностью сорбции к выделяемым соединениям. Обменную ёмкость ионитов выражают в мг-экв/г сухой смолы (или в технологии в % к массе сухого ионита). Ёмкость определяют в условиях полного или неполного замещения подвижных ионов твёрдой фазы ионами из раствора.

- Полная обменная ёмкость ионита (величина постоянная) определена количеством ионогенных групп, входящих в состав ионита, т.е. соответствует состоянию предельного насыщения всех способных к ионообмену активных групп обменяемыми ионами. В динамических условиях полную динамическую ёмкость ионита определяют пропусканием 0,01 н раствора хлорида кальция до полного его насыщения (до равенства концентраций соли в сливаемом и подаваемом растворах).
- Равновесная обменная ёмкость ионита (величина переменная) зависит от многих факторов, определяющих состояние равновесия в системе раствор-ионит (рН раствора, концентрации вещества, температуры раствора, наличия конкурирующих ионов, природы растворителя и обменивающего иона).

В процессе ионообменной сорбции стремятся создать такие условия, чтобы равновесная обменная ёмкость максимально приближалась к полной обменной ёмкости ионита по выделяемому веществу.

Эффективность процесса сорбции ионитом характеризуется величиной коэффициента избирательности.

$$K_{изб} = \frac{[AlkH]_u \times [AlkH]_p}{[H^+]_u \times [H^+]_p},$$

где $K_{изб}$ — коэффициент избирательности; $[AlkH]_u$ — концентрация алкалоидов на ионите; $[AlkH]_p$ — концентрация алкалоидов в маточнике после прохождения через колонку; $[H^+]_u$ — концентрация

ионов водорода на ионите; $[H^+]_p$ — концентрация ионов водорода в маточнике.

Если $K_{изб} < 1$, катион алкалоидов не вытесняет H^+ с ионита. Чем значение $K_{изб}$ больше 1, тем больше избирательность поглощения катиона алкалоидов из раствора. При обмене органических ионов алкалоидов $K_{изб}$ иногда достигает нескольких сотен единиц, так как наряду с ионообменной имеет место и молекулярная сорбция.

Для осуществления ионообменного процесса ион из раствора алкалоидов должен продиффундировать к частице ионита и затем к ионогенной группе, тогда и проходит ионообменная реакция. Ионообменная реакция протекает быстро, значительно медленнее осуществляются внешняя (в растворе) и внутренняя (в зерне ионита) диффузии.

11.6.2.2. Процессуальная схема выделения алкалоидов

Измельчение растительного материала производят до крупности, обусловленной особенностями его анатомической структуры.

Экстракцию измельчённого сырья производят водой или разбавленным раствором кислоты (концентрацию устанавливают опытным путём), при этом алкалоиды переходят в раствор в виде солей. Выбранный метод экстракции должен способствовать максимальному выходу алкалоидов при минимальных затратах времени.

Из полученной вытяжки соли алкалоидов сорбируют на сильнокислом катионите (КУ-1, КУ-2, КУ-5, СДВ и др.), используемом в Н-форме.

Сорбция протекает по следующему уравнению:



Ионообменный процесс проводят в динамических условиях в аппаратах колонного типа. Слой ионита неподвижен, движется лишь извлечение из растительного сырья. Процесс адсорбции ведут в периодическом режиме.

Процесс сорбции осуществляют по принципу прямотока, используя батарею адсорберов из 4–5 аппаратов. Вытяжку подают на головной адсорбер снизу и отключают его, когда концентрация в подаваемой и сливаемой вытяжках становится одинаковой. Новые адсорберы подключают в батарею, когда в хвостовом адсорбере происходит «прыжок» алкалоидов, т.е. в сливаемом из адсорбера растворе качественными реакциями обнаруживают алкалоиды. Такой принцип (прямотока) сорбции позволяет максимально насыщать ионит алкалоидами,

т.е. полнее использовать его ёмкость. Отключённые головные адсорберы промывают очищенной водой для удаления балластных веществ и затем максимально удаляют воду из адсорбента с помощью вакуума.

Процесс десорбции алкалоидов проводят по принципу противотока спиртовым раствором щёлочи (обычно 1,5–3% раствором аммиака в этиловом или изопропиловом спирте). При этом алкалоиды десорбируются в виде оснований, хорошо растворимых в спирте, по следующему уравнению:



Принцип противотока заключается в том, что спиртовой раствор аммиака подают в хвостовой адсорбер батареи, чтобы по возможности полнее десорбировать алкалоиды. Затем элюат, постепенно насыщаясь, проходит ещё через 2–3 адсорбера с различной степенью насыщения. Слив его производят из головного адсорбера. Таким образом достигают большого выхода алкалоидов (97–99%) и получают концентрированный раствор алкалоидов (концентрация алкалоидов в 10–15 раз больше, чем в водной вытяжке без проведения процесса упарки).

Далее из элюата в вакууме отгоняют спирт, алкалоиды, как правило, выпадают в осадок из водного кубового остатка, так как основания алкалоидов плохо растворимы в воде. Их отфуговывают и сушат.

Ионит регенерируют: промывают от красящих веществ водным раствором аммиака, горячей водой и переводят опять в Н-форму обработкой 3–5% раствором хлороводородной кислоты и промыванием водой до значения рН = 5. Регенерация ионита происходит по следующей схеме:



Схема выделения и очистки алкалоидов ионообменным методом представлена на рис. 11-21.

Достоинства ионообменного метода следующие.

- Для проведения процесса сорбции используют простое оборудование (фильтры, дешёвые иониты), которое без замены можно эксплуатировать 8–12 мес. Капиталовложения на аппаратурное оформление обычно окупаются в течение 6–12 мес.
- Метод удобен с точки зрения техники безопасности, так как для экстракции растительного материала используют воду или разбавленный раствор кислоты.
- Метод менее трудоёмкий, чем другие.

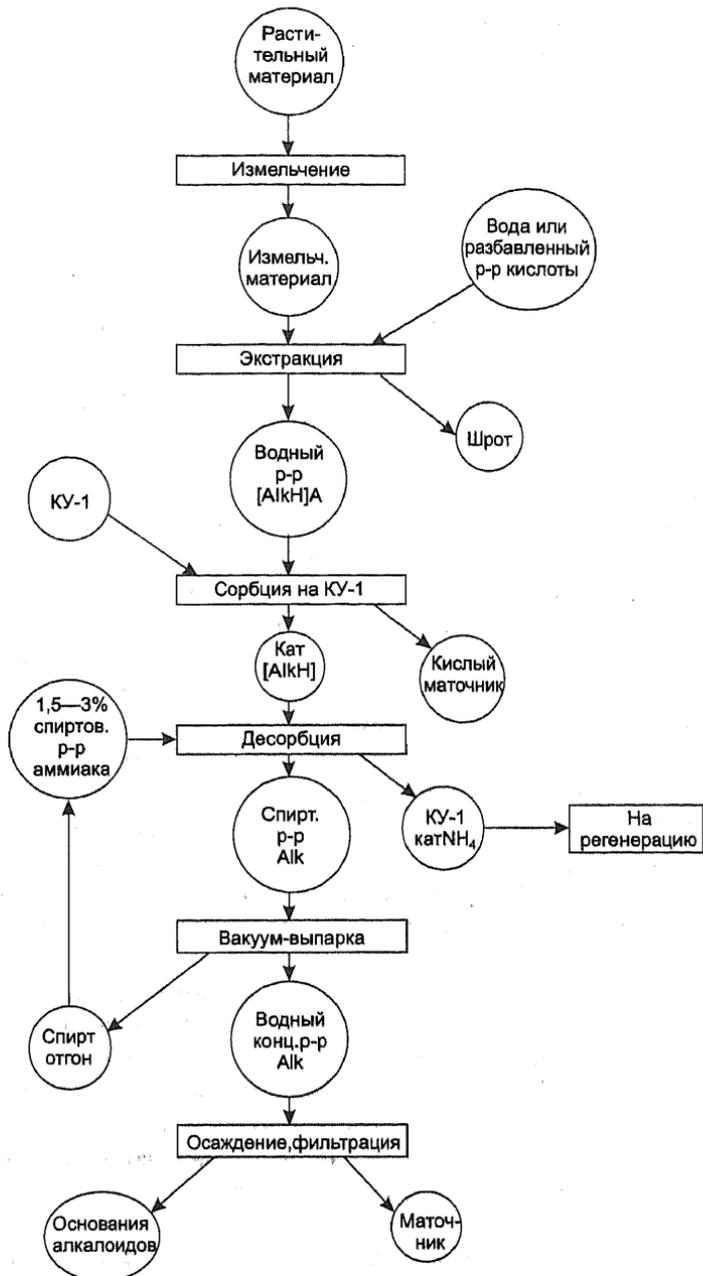


Рис. 11-21. Схема выделения и очистки алкалоидов ионообменным методом.

- После элюирования получают концентрированный раствор алкалоидов, содержание которых в 10–15 раз выше, чем в вытяжке. Таким образом, по принятой схеме (прямоток при сорбции, противоток при десорбции) достигается концентрирование вытяжки без выпарки.
- Общий выход при выделении и очистке смеси алкалоидов — 75–85%.

Недостаток метода по сравнению с экстракционными способами — большая длительность процесса.

В динамических условиях процессом, определяющим скорость сорбции, может быть диффузия (внешняя или внутренняя). Внутреннюю диффузию можно увеличить уменьшением размеров зёрен ионита, однако при этом возникают сложности, связанные с уносом мелких частиц катионита. При определяющей роли внешней диффузии скорость процесса поглощения может быть увеличена непрерывным поддержанием в потоке высокой концентрации вещества, что достигается увеличением скорости подачи извлечения на сорбцию. При работе с высокими скоростями восходящего потока жидкости при условии сохранения стационарного слоя катионита необходимо значительное увеличение гидравлического давления для преодоления сопротивления слоя катионита в адсорбционной батарее. Со взвешенным слоем катионита, создаваемым при определённой скорости восходящего потока жидкости, благодаря меньшему сопротивлению можно осуществлять сорбцию при больших скоростях потока, не прибегая к значительному увеличению давления. В этом случае скорость адсорбции в 6–7 раз повышается. Сорбционная ёмкость катионита находится в тех же пределах, что и в стабильном слое. Одновременно возникает проблема непрерывной противоточной десорбции алкалоидов, влияющая на интенсификацию производства и повышение производительности труда. Эту проблему можно решить использованием многосекционного аппарата с псевдокипящим слоем. Применение этого аппарата, состоящего из 7–8 конических секций, и принципа противотока в подаче сорбента и элюента обеспечивает максимальное извлечение целевого продукта при достаточно высокой его концентрации в элюате. Процесс упаривания раствора ускоряется, расход элюента снижается, в 4–6 раз сокращается длительность десорбции.

В табл. 11-3 приведены показатели, характеризующие эффективность ионообменных методов выделения алкалоидов.

Таблица 11-3. Примеры эффективности очистки и концентрирования при ионообменном методе выделения алкалоидов

Наименование производства	Соотношение между количествами алкалоида и экстрактивных веществ			Степень концентрирования основного вещества на катионите по отношению к экстракту
	в экстракте	на катионите	в элюате	
Способ получения морфина	1:100	1:6	1:1	В 140 раз
Способ получения лобелина	1:60	1:4,5	1:1,2	В 225 раз
Способ получения пилокарпина	1:40	1:4	1:1,5	В 65,6 раз
Способ получения суммы алкалоидов спорыньи	1:50	1:5	1:2	В 353 раза

11.6.3. Электрохимический метод выделения и очистки алкалоидов (метод электродиализа)

Для отделения алкалоидов от балластных веществ предварительно осуществляют экстракцию растительного материала водно-спиртовым раствором или водой. При этом алкалоиды переходят в вытяжку в виде солей. Процесс очистки осуществляют в электродиализаторе (1) (рис. 11-22), разделённом полупроницаемыми мембранами (2) на три камеры. Мембраны изготавливают из пергамента, целлофана или керамики. В одной из камер устанавливают катод (3), в другой — анод (4). В среднюю камеру заливают вытяжку с алкалоидами, а боковые камеры заполняют очищенной водой. Через систему пропускают постоянный ток плотностью $0,03 \text{ а/см}^2$ (катод). Процесс ведут до отрицательной реакции на алкалоиды в средней камере. При пропускании электрического тока катионы солей алкалоидов вместе с другими катионами переходят в катодное пространство, а анионы — в анодное. В катодной камере раствор подкисляют уксусной или винной кислотой, чтобы алкалоиды находились в виде солей. Значение pH раствора должно быть в пределах 5–6.

Метод электродиализа позволяет отделять алкалоиды с сопутствующими солями от основной массы примесей (углеводов, белков, пигментов, смол и др.), являющихся недиссоциированными высокомолекулярными соединениями. Для дальнейшего отделения от минеральных или органических солей алкалоиды осаждают в виде ос-

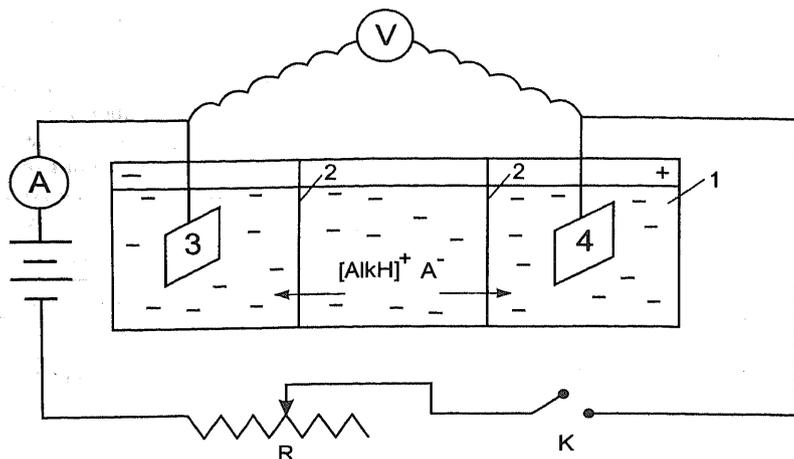


Рис. 11-22. Схема электролизатора. 1 — корпус; 2 — полупроницаемые мембраны; 3 — катод; 4 — анод.

нований 25% раствором аммиака и экстрагируют из щелочной среды органическим растворителем (дихлорэтаном, хлороформом, хлористым метиленом и др.).

Недостатки представленного варианта электролиза следующие.

- Низкий (20–25%) выход по току (отношение в процентах полезно затраченного на выделение алкалоидов электричества к общим его затратам), так как основное количество электроэнергии затрачивается на перенос легкоподвижных H^+ и OH^- (имеют высокие числа переноса), а также за счёт обратной свободной диффузии ионов.
- Сложность подбора материала для изготовления мембран (диафрагм) в связи с заиливанием их коллоидными частицами, находящимися в извлечении.
- Необходимость охлаждения электролизера при длительной работе.
- Потребность поддержания значения в катодной камере $\text{pH} = 5-6$ для сохранения алкалоидов в растворённом виде.

Для повышения выхода по току целесообразно использование ионитных мембран (гомогенных и гетерогенных). Гомогенные мембраны состоят лишь из ионообменных смол, а гетерогенные представляют собой эластичные листы, содержащие, кроме ионообменных смол, высокомолекулярные связующие вещества.

Гетерогенные мембраны имеют преимущество перед гомогенными по физико-механическим свойствам. Электропроводность мемб-

ран зависит от физической структуры, удельной плотности ионогенных групп и т.д. Свободная диффузия через ионитные мембраны электролитов затруднена.

Ионитные мембраны сами активно воздействуют на передвижение ионов, существенно влияя на выход по току (повышается до 70–80%) и числа переноса (рис. 11-23).

Процесс разделения алкалоидов и балластных веществ можно осуществить путём молекулярной фильтрации через миллипоры.

Электродиализ можно совмещать с процессом экстракции алкалоидов из растительного сырья. В этом случае в среднюю камеру электролизера загружают растительный материал и заливают экстрагент. Процесс экстракции ускоряется и совмещается с очисткой, так как алкалоиды переходят в катодную камеру.

На опытном заводе ХНИХФИ разработан метод экстракции в электрическом поле без применения искусственных мембран (ими служат оболочки клеток). Процесс ведут при плотности тока на катоде (ΔJ), равной $0,65 \text{ а/дм}^2$. Выход алкалоидов составляет 91–92% такого без применения электрического поля за вдвое меньшее время. Разработана конструкция электроэкстрактора производственного типа на 500 л, на котором проводят экстракцию скополамина из коробочек дурмана индийского (рис. 11-24). Он представляет собой аппарат из электронепроницаемого материала. Конусное днище (2) из нержавеющей стали присоединено к стенкам болтами и герметизировано резиновыми прокладками. Катодом служит перфорированная пластина из нержавеющей стали (4). Сверху пластины уложена фильтрующая прослойка (3). Штуцер (6) соединён с трубопроводом. Экстракцию осуществляют 0,5% раствором серной кислоты. Над загруженным сырьём устанавливают пять угольных стержней (анод).

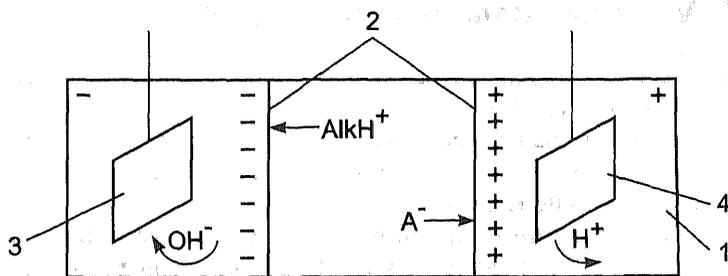


Рис. 11-23. Схема электродиализатора с ионитными мембранами. 1 — электродиализатор; 2 — полупроницаемые мембраны; 3 — катод; 4 — анод.

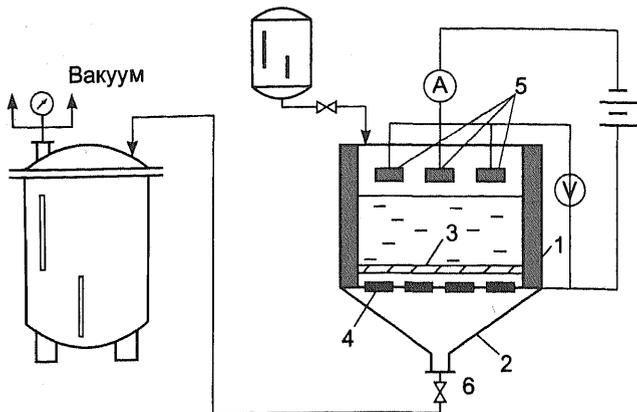


Рис. 11-24. Схема электроэкстрактора. 1 — экстрактор; 2 — днище; 3 — фильтр; 4 — перфорированная пластинка (катод); 5 — угольные электроды (анод); 6 — штуцер для слива.

Подключают электроды к источнику постоянного тока. При экстракции на сырьё непрерывно подают растворитель и с такой же скоростью при помощи вакуума из приёмника отсасывают извлечение.

Преимущества экстракции в электрическом поле в производственных условиях следующие.

- Возможность совместной переработки семян и коробочек дурмана индийского.
- Увеличение выхода скополамина в извлечение.
- Уменьшение длительности экстракции вдвое.
- Исключение стадии обезжиривания семян.

11.7. Методы анализа алкалоидов

Качественный и количественный анализы алкалоидов предусмотрены в ФС на препараты.

Качественный анализ предусматривает установление подлинности алкалоидов, их идентификацию. Для качественного анализа используют следующие методы.

1. Общелкалоидные осадочные реакции с реактивами Вагнера (раствор йода в растворе йодида калия), Майера (раствор дийодида ртути в растворе йодида калия), Драгендорфа (раствор нитрата висмута основного и йодида калия с добавлением уксусной кислоты) и другими.

2. Специфические цветные реакции обычно с концентрированными кислотами. Например, с концентрированной серной кислотой аконитин, апоморфин, атропин и бруцин образуют жёлтое окрашивание, папаверин — синеватое, хинин — голубое (флюоресценция), тебаин — кроваво-красное, с концентрированной азотной кислотой апоморфин образует кирпично-красное окрашивание, аймалин — малиновое, этилморфин — оранжевое, стрихнин — жёлтое.

3. Методы бумажной, тонкослойной, газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Эти методы используют как для обнаружения и идентификации алкалоидов, так и для оценки степени доброкачественной чистоты и разделения алкалоидов.

4. Спектральный анализ — определение специфических, характеризующих строение алкалоидов, ультрафиолетовых (УФ), инфракрасных (ИК), протонно-магнитно-резонансных (ПМР) спектров, масс-спектров.

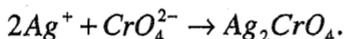
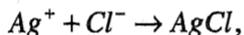
5. Идентификация по физико-химическим константам [температуре плавления, удельному вращению (оптической активности), получению ряда производных и определению их констант и т.д.].

Количественный анализ алкалоидов можно производить различными методами.

1. Аргентометрический метод (косвенный метод анализа). Если алкалоиды содержатся в виде гидрохлоридов, содержание хлора и, соответственно, алкалоида можно определить методами Фольгарда или Мора.

• По методу Фольгарда хлорид осаждают избытком титрованного раствора нитрата серебра, избыток последнего оттитровывают раствором роданида аммония в присутствии раствора железоаммонийных квасцов до исчезающей слабозеленой окраски (обратное титрование).

• По методу Мора (относительная ошибка определения не превышает 1—2%) хлор осаждают нитратом серебра в виде хлорида в присутствии индикатора хромата калия, ничтожный избыток ионов серебра вступает в реакцию с хромат-ионом с образованием хромата серебра, раствор окрашивается в буроватый цвет:



2. Гравиметрический метод используют для определения содержания смеси оснований алкалоидов в навеске растительного сырья или при выделении основания алкалоида из соли. Из растительного

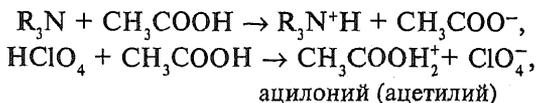
сырья алкалоиды выделяют обычно экстракционным методом (см. рис. 11-18 или 11-19). Из раствора соли основания алкалоидов получают подщелачиванием раствора аммиаком до $\text{pH} = 9$ и экстрагированием оснований хлороформом. Хлороформные вытяжки обезвоживают прокалённым сульфатом натрия и после отфильтровывания осадка отгоняют хлороформ во взвешенной колбе. Остаток сушат и определяют его массу. Гравиметрический метод трудоёмкий и позволяет определять содержание смеси алкалоидов или основания с невысокой точностью (ошибка может достигать 10%).

3. Ацидиметрический метод. Алкалоиды основания растворяют в спирте, добавляют воду и оттитровывают раствором $0,01 \mu$ кислоты в присутствии индикатора. В зависимости от основности алкалоидов в качестве индикаторов используют метиловый красный (изменение цвета от красного до жёлтого происходит при значениях pH от 4,2 до 6,2) или метиловый оранжевый (изменение цвета от оранжевого до жёлтого происходит при значениях pH от 3,1 до 4,4).

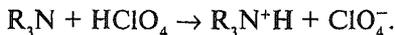
4. Метод вытеснения. Навеску соли алкалоида растворяют в воде, добавляют спирт, фенолфталеин и титруют $0,1 \mu$ раствором гидроксида натрия. Изменение бесцветной окраски фенолфталеина в малиновую происходит при значениях pH от 8,2 до 10. Освободившееся основание на окраску индикатора обычно не влияет (если основание окрашивает фенолфталеин, добавляют не спирт, а хлороформ для экстракции освободившегося основания).

5. Ацидиметрический метод неводного титрования (включён в ГФ X изд. для анализа алкалоидов) основан на количественном определении оснований алкалоидов в неводной среде. Часто в качестве растворителя используют концентрированную уксусную кислоту, являющуюся протогенным растворителем. (Протогенные растворители дифференцируют силу кислот, снижая их кислотность, повышают основность алкалоидов.) В качестве индикатора в этом случае используют кристаллический фиолетовый (гексаметил-*p*-розанилиний хлорид) в виде 0,1% раствора в уксусной кислоте. Титрование осуществляют $0,1 \mu$ раствором хлорной кислоты в уксусной кислоте. Переход окраски при неводном титровании происходит от фиолетовой (щелочная среда) через сине-зелёную (нейтральная среда) к жёлто-зелёной (кислая среда). Хлорная кислота выбрана в качестве титранта, так как в среде уксусной кислоты она является более сильной кислотой, чем другие. Константы диссоциации кислот в неводной среде следующие: $\text{HClO}_4 - 1,6 \cdot 10^{-4}$, $\text{HCl} - 1,4 \cdot 10^{-7}$, $\text{HBr} - 4,0 \cdot 10^{-5}$, $\text{HNO}_3 - 4,2 \cdot 10^{-8}$, $\text{H}_2\text{SO}_4 - 6,0 \cdot 10^{-7}$.

При титровании раствором хлорной кислоты алкалоидов в протонном растворителе протекают следующие реакции:



Суммарная реакция после сокращения одинаковых членов уравнений имеет следующий вид:



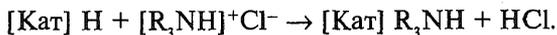
По приведённой реакции рассчитывают грамм-эквивалент.

Если в препарате алкалоиды содержатся в виде солей (гидробромидов или гидрохлоридов), в раствор добавляют ацетат ртути для связывания галоидов.

Преимущества метода неводного титрования следующие.

- Возможность точно анализировать слабые основания, так как их основность в протонном растворителе повышается.
- Неводные растворители лучше, чем вода, растворяют органические основания.
- Увеличивается точность титрования вследствие уменьшенной величины капли.

6. Ионообменный метод обычно используют, если алкалоиды находятся в составе препарата, содержащего смесь вспомогательных веществ. Для очистки применяют ионообменные смолы (сильнокислотные катиониты в Н-форме). Препарат растворяют в воде; если есть необходимость, фильтруют раствор и затем пропускают его через колонку, заполненную катионитом. Происходит следующая реакция:



Алкалоиды сорбируются на ионите и освобождаются от вспомогательных веществ. Далее осуществляют десорбцию алкалоида, т.е. пропускают через ионит 1,5–2% спиртовый раствор аммиака:



Алкалоид выделяют в виде основания, он растворим в спирте. Полноту выделения контролируют с помощью общесадочных реактивов. Из раствора отгоняют спирт, алкалоиды в остатке можно определить гравиметрическим, ацидометрическим методами или инструментальными методами анализа (фотоколориметрией, спектрофотометрией и др.).

7. Инструментальные методы анализа. Наиболее часто используют спектрофотометрический метод. В ультрафиолетовой (невидимой) ($\lambda=200-400$ нм) или видимой ($\lambda=400-700$ нм) области проявляют электронные спектры молекул. Анализ проводят, используя специфическую область поглощения и зависимость оптической плотности от концентрации алкалоидов в растворе. Для количественного определения алкалоидов также применяют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

11.8. Методы разделения алкалоидов

В растениях содержится, как правило, смесь алкалоидов (5–40 соединений) в разных количествах. Содержание смеси алкалоидов может варьировать от 1–2% до десятых либо сотых долей процента сухой массы растения. Поэтому сначала выделяют смесь алкалоидов общими методами, освобождая её от балластных и сопутствующих веществ, затем разделяют алкалоиды. Целесообразно использование комплексной технологии, позволяющей выделить все ценные алкалоиды, а не только содержащиеся в больших количествах.

Разделение алкалоидов основано на использовании специфических физико-химических свойств отдельных алкалоидов (растворимости, температуры кипения, основности, полярности, образования химических производных). Для разделения алкалоидов используют следующие методы.

1. Вакуум-разгонка (разделение алкалоидов на основании разных температур кипения).

2. Дробная кристаллизация (разделение на основании разной растворимости).

3. Экстракция жидкости жидкостью (избирательная экстракция отдельных компонентов смеси, т.е. разделение на основе селективной растворимости соединений в различных растворителях).

4. Дробный перевод алкалоидов из солей в основания (разделение на основе различной основности соединений при сочетании с их избирательной экстракцией из водного раствора органическими растворителями, например хлороформом, 1,2-дихлорэтаном).

5. Сорбция алкалоидов на тонкодисперсных молекулярных сорбентах и избирательное их элюирование (десорбция) с использованием элюотропного ряда растворителей (разделение алкалоидов на основе их различной полярности).

6. Получение производных алкалоидов, отличающихся свойствами от исходных, например наличие фенольного гидроксила позволяет получить феноляты, кетонной группы — гидразоны и семикарбазоны.

7. Противоточное распределение (разделение на основе различных коэффициентов распределения алкалоидов в системе несмешивающихся растворителей, т.е. отделение алкалоидов путём многократной экстракции жидкости жидкостью, при этом часто используют биферные растворы с разным значением рН).

11.8.1. Разделение алкалоидов на основе вакуум-разгонки и различной растворимости соединений

Разделение жидких алкалоидов можно осуществить разгонкой в вакууме (остаточное давление 1–2 мм рт.ст.). Например, на основе вакуум-разгонки осуществляют разделение алкалоидов гигрина и кускигрина (рис. 11-25).

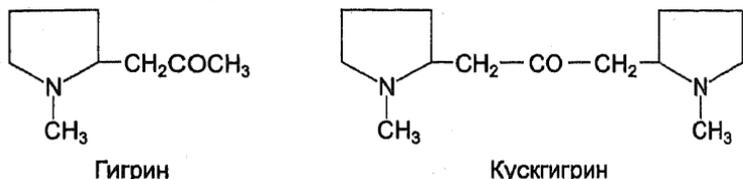


Рис. 11-25. Структурные формулы гигрина и кускигрина.

При остаточном давлении 1,5–2 мм рт.ст. температура кипения гигрина равна 35–42 °С, кускигрина — 108–110 °С. Соединения с существенно различающимися температурами кипения легко разделить фракционной вакуум-разгонкой. Иногда этот метод используют для выделения одного соединения из смеси. Например, пахикарпин (рис. 11-26) из смеси алкалоидов, выделенных из травы софоры толстоплодной, отделяют отгонкой в вакууме при 160–210 °С ($P_{\text{ост.}} = 15\text{--}20$ мм рт. ст.).

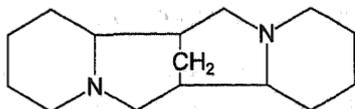


Рис. 11-26. Структурная формула пахикарпина.

В технологии широко используют принцип разделения алкалоидов на основе их различной растворимости. Например, основание псевдоэфедрина в 10 раз хуже растворяется в воде, чем эфедрин (алкалоиды получают из эфедры горной) (рис. 11-27). Поэтому при добавлении к сернокислотной водной вытяжке 25% раствора аммиака до pH = 10 псевдоэфедрин выпадает в осадок, а эфедрин остаётся в водном растворе.

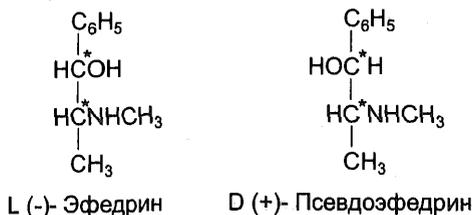


Рис. 11-27. Структурные формулы L(-)-эфедрина и D(+)-псевдоэфедрина. (*) — асимметрический атом углерода.

Аналогично происходит разделение сальсолина и сальсолидина (рис. 11-28). Растворимость основания сальсолина в воде в 10 раз меньше, чем основания сальсолидина, поэтому при добавлении к сернокислотной водной вытяжке 25% раствора аммиака до pH = 10 сальсолин выпадает в осадок, а сальсолидин остаётся в водной фазе.

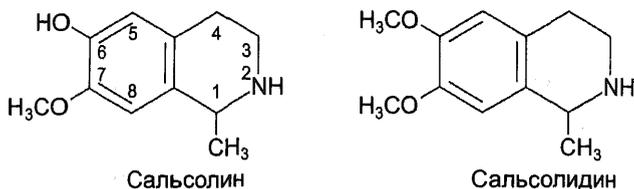


Рис. 11-28. Структурные формулы сальсолина и сальсолидина.

Различная растворимость веществ лежит в основе разделения, например, стрихнина и бруцина, платифиллина и сенецифиллина, морфина и кодеина.

11.8.2. Избирательная экстракция жидкости жидкостью

Соли отдельных алкалоидов могут растворяться в органических растворителях, что позволяет осуществлять их избирательную экстракцию (жидкость-жидкость) из водных растворов. Таким образом

отделяют из смеси, например, тебаин и кодеин (рис. 11-29), лобелин и гиндариин. Из водного уксуснокислого раствора, содержащего ацетат кодеина и тебаина, хлороформом экстрагируют тебаина ацетат.

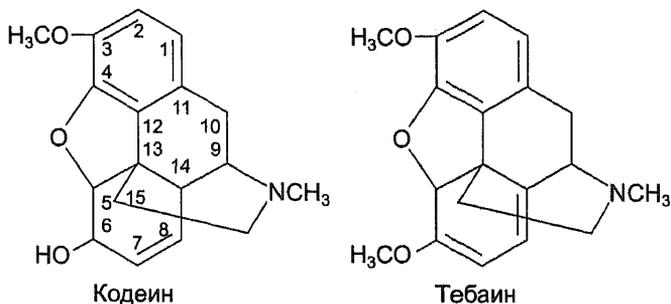


Рис. 11-29. Структурные формулы кодеина и тебаина.

Кодеина ацетат остаётся в водном растворе, так как не растворяется в хлороформе.

11.8.3. Разделение алкалоидов по основности

Разделение алкалоидов по основности осуществляют дробным подщелачиванием водного раствора солей алкалоидов щёлочами или раствором аммиака. При этом в основания переходят сначала слабоосновные алкалоиды, затем соединения средней основности, а далее сильные основания. Таким образом, постепенно повышая значение рН и проводя избирательную экстракцию водного раствора органическим растворителем, можно разделить алкалоиды.

Аналогично происходит разделение оснований алкалоидов, находящихся в органических жидкостях (хлороформе, дихлорэтане и др.), водными растворами слабых органических кислот (обычно 5–10% водным раствором уксусной кислоты). Слабые основания не образуют солей со слабыми кислотами и остаются в органических растворителях, а сильные основания в виде ацетатов переходят в водный раствор. Так, алкалоид гиндариин переходит из соли в основание при рН = 5,0, а скополамин — при рН = 6,4. От других алкалоидов их отделяют экстракцией хлороформом из водного раствора с приведёнными значениями рН.

Иногда для создания определённого значения рН используют водные буферные растворы. Так, например, разделяют алкалоиды гиос-

циамин и скополамин (рис. 11-30). При растворении этих алкалоидов в буферном растворе ($\text{pH} = 6,4$) и обработке раствора хлороформом скополамин (более слабое основание из-за наличия в положении 5-б эпоксигруппы) переходит в хлороформ, а гиосциамин (более сильное основание) остаётся в водном растворе.

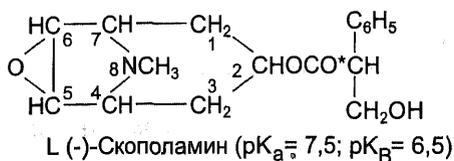
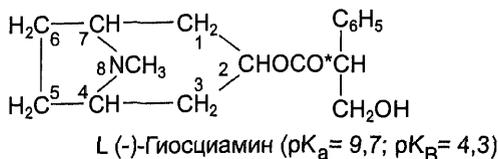


Рис. 11-30. Структурные формулы L(-)-гиосциамина и L(-)-скополамина.

Слабые основания папаверин и наркотин (рис. 11-31) отделяют от тебаина и кодеина (алкалоидов средней основности) экстракцией их ксилольного раствора 10% водным раствором уксусной кислоты. Папаверин и наркотин остаются в ксилольном растворе, а тебаин и кодеин переходят в виде ацетатов в водный раствор.

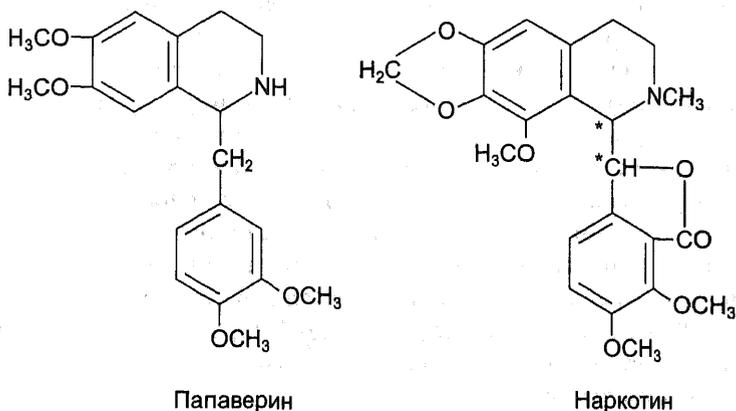


Рис. 11-31. Структурные формулы папаверина и наркотина.

* — асимметрические атомы углерода.

11.8.4. Разделение алкалоидов методом колоночной распределительной хроматографии

Этот метод разделения алкалоидов основан на первоначальной молекулярной адсорбции алкалоидов на тонкодисперсных адсорбентах с последующей избирательной десорбцией (элюированием) отдельных соединений растворителями, различающимися полярностью. Таким образом, различная полярность алкалоидов позволяет использовать метод избирательного элюирования при их разделении.

Теория хроматографической адсорбции была впервые разработана русским учёным М.С. Цветом (1872–1919), изучавшим разделение пигментов на колонках с сорбентами. В 1903 г. он ввёл термин хроматография (греч *chroma* цвет, окраска + *grapho* писать, изображать) — метод разделения и анализа смесей веществ, основанный на различном распределении их компонентов между подвижной (газ или жидкость) и неподвижной (твёрдый сорбент) фазами. Адсорбент, содержащий различные зоны пигментов, он назвал хроматограммой, а соответствующий метод — хроматографическим методом анализа. В адсорбционной хроматографии разделение веществ обусловлено различием адсорбционных свойств компонентов разделяемой смеси, растворённых в жидкой фазе. М.С. Цвет установил закон адсорбционного замещения, заключающийся в том, что адсорбируемые вещества способны вытеснять друг друга из их адсорбционных соединений и располагаться по зонам. Зональное распределение веществ раствора по полярности в колонке адсорбента выражает относительное положение их в адсорбционном ряду.

Таким образом, колоночная распределительная хроматография — физико-химический метод разделения смесей веществ, находящихся в растворе, путём пропускания этого раствора через колонку, заполненную минеральными или органическими твёрдыми веществами с развитой поверхностью контакта. Твёрдое вещество называют адсорбентом, а сорбируемое из раствора вещество — адсорбатом. Процесс поглощения веществ из раствора поверхностью тонкодисперсных твёрдых адсорбентов — адсорбция, процесс возвращения вещества в жидкую фазу (вымывание, элюирование) — десорбция. Колоночная хроматография позволяет выделить из смеси компонентов, находящихся в растворе, индивидуальные вещества в неизменённом виде.

Физическая адсорбция обусловлена силами межмолекулярного взаимодействия, т.е. силами взаимного притяжения молекул, или ван-

дер-ваальсовыми силами. Поглощение веществ осуществляется за счёт свободной поверхностной энергии. Молекулы поглощаемого вещества, сорбируясь, частично насыщают поверхность сорбента и уменьшают её свободную энергию. Поэтому адсорбция протекает самопроизвольно, как всякий процесс, сопровождающийся уменьшением свободной энергии (второй принцип термодинамики). Молекулярные силы могут удерживать на поверхности адсорбента несколько слоёв молекул поглощённого вещества (полимолекулярная адсорбция), возможно образование и мономолекулярного слоя. Процесс физической адсорбции протекает быстро, практически мгновенно устанавливается равновесие. Адсорбция — экзотермический процесс. Выделившееся при этом тепло называют теплотой адсорбции. В расчёте на 1 моль поглощаемого вещества она составляет от 0,1 до 10 ккал, т.е. не превышает 40 кДж. Физическая адсорбция полностью обратима. В зависимости от структуры адсорбента и поглощаемого вещества межмолекулярное взаимодействие имеет электрическую природу и сочетает в себе ориентационные, индукционные и дисперсионные силы молекулярного притяжения.

11.8.4.1. Адсорбенты

Адсорбенты подразделяют на две группы: гидрофобные (неполярные) сорбенты [например, активный, или активированный, уголь, полиамидный сорбент или капрон] и гидрофильные (полярные) сорбенты (например, оксид алюминия, силикагель, бентониты, каолин, кизельгур).

К адсорбентам предъявляют следующие требования.

- Отсутствие химического взаимодействия с поглощаемым веществом, т.е. сорбция должна быть обратимой.
- Высокая адсорбционная ёмкость по отношению к выделяемым веществам и незначительная поглощаемость примесей (избирательность сорбента), что способствует очистке разделяемых веществ.
- Монодисперсность (желательно), т.е. чтобы сорбент состоял из близких по размеру частиц. При значительной полидисперсности адсорбента в колонке образуются каналы, что влияет на скорость фильтрации раствора и приводит к изменению резкости границы зон поглощаемого вещества, что в свою очередь ухудшает процесс разделения веществ.
- Сорбенты должны быть стандартными. Адсорбционная способность сорбентов в значительной мере зависит от их дисперсности.

ти, способа приготовления, температуры обработки, остаточной влажности.

Для характеристики физических свойств сорбентов обычно определяют следующие параметры:

- насыпную массу (в кг/л или г/мл);
- влажность (путём сушки при 100–105 °С);
- фракционный состав частиц (ситовый анализ);
- набухаемость (по способности поглощать воду).

Особенности технологии и характеристика основных сорбентов

Активный (активированный) уголь — неполярный сорбент, получаемый из ископаемых или древесных углей удалением смолистых веществ и созданием разветвлённой сети пор, обладающих большой поверхностью. Активирование осуществляют прокаливанием угля до 900 °С, экстрагированием смол из его пор органическим растворителем с последующим удалением последнего прокаливанием и окислением поверхности угля и органических веществ, заполняющих поры, газообразными окислителями (кислородом, воздухом, водяным паром). Активирование угля увеличивает его адсорбционную активность в 50–60 раз. Обычно угольные адсорбенты в зависимости от способов получения и обработки имеют удельную поверхность, равную 600–1700 м²/г. Уголь особенно хорошо адсорбирует углеводороды и их производные, пигменты и другие неполярные вещества, слабее — воду, спирт, аммиак и различные полярные вещества.

Оксид алюминия (Al₂O₃) — полярный сорбент, адсорбционная способность зависит от способа приготовления. Для молекулярной хроматографии применяют чистейший оксид алюминия, состоящий из частиц размером 10–30 мкм, с удельной поверхностью приблизительно 200 м²/г. Оптимальная температура для активизации Al₂O₃ равна 300 °С, нагревание осуществляют в течение 3 ч. В зависимости от содержания влаги оксид алюминия обладает разной адсорбционной способностью и степенью активности.

- Степень I — отсутствие влаги.
- Степень II — влажность приблизительно 3%.
- Степень III — влажность приблизительно 6%.
- Степень IV — влажность приблизительно 10%.
- Степень V — влажность приблизительно 15%.

Оксид алюминия различной степени активности получают равномерным увлажнением сорбента после прокаливания. Оксид алюминия лучше поглощает полярные вещества как из органических растворителей, так и из воды.

Силикагель — гидрофильный полярный сорбент, представляющий собой диспергированную гидратированную кремниевую кислоту. Общая формула скелета силикагеля — $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Силикагель получают действием минеральных кислот на концентрированные растворы силиката натрия с последующим промыванием кислоты и высушиванием при 115–130 °С до остаточной влажности 5–7%. При этом способе изготовления активность силикагеля наивысшая. Оставшаяся вода представляет структурную воду поверхностного слоя, связанную с его остовом гидроксильными группами, сохраняющимися даже в случае прокаливания при 1100 °С. Силикагель — твёрдая стекловидная масса с высокой пористостью, состоит из зёрен диаметром 0,2–7 мм. Однородно пористые силикагели пронизаны порами диаметром 20–200 А. Силикагель лучше сорбирует из растворов полярные вещества.

Глины — очищенные природные сорбенты класса алюмосиликатов (бентониты, каолин, кизельгур и др.). Удельная поверхность активных глин варьирует от 10 до 220 м²/г (бентонита — от 10 до 20 м²/г, кизельгура равна 22 м²/г). Обычно глины представляют собой алюмосиликаты кальция и натрия. Так, скелет каолина ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) имеет следующую структуру (рис. 11-32).

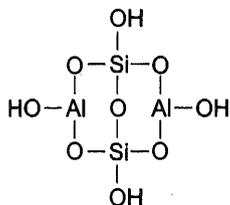


Рис. 11-32. Структурная формула каолина.

Кизельгур (природная порода трепел) содержит гидратированную окись кремния и состоит из частиц с большой пористостью.

11.8.4.2. Растворители

Процесс адсорбции осуществляют в динамических условиях при пропускании раствора смеси веществ через колонку, заполненную сорбентом. Вследствие различной сорбируемости компонентов сме-

си происходит их разделение по длине колонки за счёт многократного повторения актов адсорбции и десорбции. Большое значение для разделения имеет выбор растворителя. Растворитель должен хорошо растворять смеси веществ, подлежащих разделению, а адсорбент — быстро и полно адсорбировать растворённые вещества из раствора. При выборе растворителей следует учитывать, что «подобное лучше сорбируется на подобном», т.е. исходить из природы адсорбента. Для гидрофобных (неполярных) адсорбентов, например угля, полиамида, характерна адсорбция из полярных (воды, спирта), а для гидрофильных (полярных) сорбентов (оксида алюминия, силикагеля, глины) — из неполярных (петролейного эфира, бензола и др.) растворителей. Для гидрофильных адсорбентов адсорбируемость снижается с возрастанием полярности растворителя. Таким образом, жидкими фазами для адсорбционной хроматографии служат растворители со слабой адсорбируемостью на применяемых адсорбентах.

В колонках с сорбентами вещества распределяются по зонам. На полярных сорбентах наибольшей энергией сорбции обладают полярные соединения, наименьшей — неполярные. На неполярных адсорбентах наибольшей энергией сорбции обладают неполярные вещества, наименьшей — полярные. Кроме того, энергия адсорбции на полярном сорбенте возрастает с увеличением молекулярной массы адсорбированного вещества. Расположение веществ в колонке по зонам в зависимости от их полярности представлено на рис. 11-33.

Очередность применения элюентов при избирательной десорбции веществ из сорбентов с разной полярностью различна.

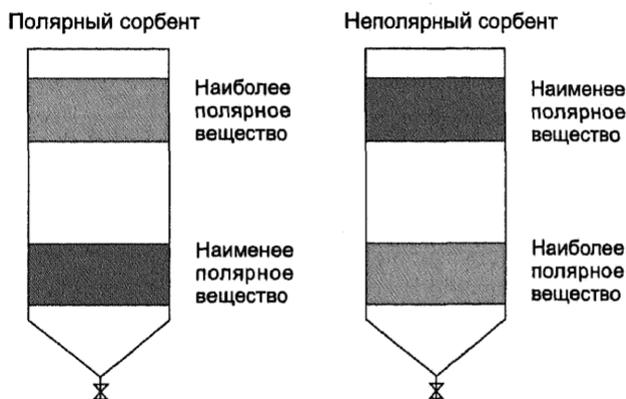


Рис. 11-33. Расположение веществ в колонке по зонам в зависимости от их полярности.

- Колонки с полярными сорбентами последовательно промывают растворителями с постепенно увеличивающейся десорбционной способностью, т.е. увеличивающейся полярностью. Например, сначала промывают колонку петролевым эфиром, затем бензолом, этиловым эфиром, хлороформом и т.д. При этом постепенно вытесняются вещества сначала с низкой, а затем с более высокой полярностью. Иногда для создания промежуточной полярности используют смеси растворителей.
- Для элюирования компонентов смеси из колонки с неполярным сорбентом её сначала промывают более полярным растворителем (водой, спиртом), а затем растворителями с убывающей полярностью, благодаря чему достигается постепенно вытеснение веществ и их разделение.

Элюотропные ряды растворителей для неполярных и полярных адсорбентов представлены в табл. 11-4.

Таблица 11-4. Элюотропные ряды растворителей для неполярных и полярных адсорбентов

Неполярный сорбент		Полярный сорбент	
Растворитель	Диэлектрическая проницаемость	Шкала Хильдебрандта	
		Растворитель	Условная полярность
Вода	78,20	Петролеиный эфир	0,01
Метиловый спирт	39,92	Бензол	0,32
Этиловый спирт	26,40	Хлороформ	0,40
Ацетон	20,74	Ацетон	0,56
Метилэтилкетон	18,50	Этилацетат	0,58
Бутиловый спирт	17,80	Этиловый спирт	0,88
Дихлорэтан	10,40	Метиловый спирт	0,95
Метиленхлорид	9,10	Вода	1,00
Этилацетат	6,40		
Бутилацетат	5,40		
Хлороформ	5,00		
Диэтиловый эфир	4,20		
Толуол	2,38		
Бензол	2,28		
Четырёххлористый углерод	2,24		
Гептан	1,97		

11.8.5. Разделение алкалоидов по функциональным группам структуры

В ряде случаев алкалоиды от смеси можно отделить путём получения различных их производных, обладающих изменёнными физическими свойствами ввиду наличия в их структуре специфических функциональных группировок. Так, если алкалоиды содержат в структуре фенольные гидроксилы, под действием едких щёлочей они образуют феноляты, растворимые в воде, тогда как основания алкалоидов в воде не растворимы.

11.8.6. Разделение алкалоидов методом колоночной хроматографии в технологии глауцина

Колоночную хроматографию часто используют для отделения как балластных веществ, так и сопутствующих алкалоидов, например при производстве глауцина гидрохлорида. Глауцин — алкалоид, выделяемый из травы мачка жёлтого (*Herba Glaucii flavi*) семейства маковых. По химической структуре это производное изохинолина, а по специфической классификации — производное апорфина (2,3,5,6-тетраметоксиапорфин) (рис. 11-34), в котором сочетаются частично гидрированные изохинолиновый и фенантроновый циклы. В соединении содержится два бензольных цикла. Глауцин оказывает противокашлевое действие, эффект развивается через 5–7 мин после приёма и длится несколько часов. В отличие от кодеина, глауцин не угнетает дыхательный центр, не влияет на функции желудочно-кишечного тракта, незначительно снижает артериальное давление, не вызывает

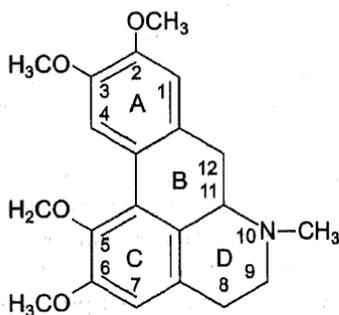


Рис. 11-34. Химическая структура глауцина. А, С — бензольные циклы; В, D — гидрированные бензольный и пиперидиновый циклы.

зависимости. Общее содержание алкалоидов в траве мачка жёлтого равно 1–1,2%, в состав смеси входит более десяти соединений.

Производство глауцина гидрохлорида основано на второй модификации экстракционного метода выделения и очистки алкалоидов. Первоначальная технология производства глауцина разработана в ВИЛАРе, затем модернизирована на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе. Модернизированная технология включает следующие этапы.

- Экстракция алкалоидов из сырья. Измельчённый растительный материал смачивают 4% водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют бензином. Алкалоиды, содержащие фенольные гидроксилы, образуют водорастворимые феноляты и остаются в сырье, а глауцин переходит в основание и избирательно экстрагируется бензином наряду с рядом балластных и сопутствующих веществ. Следовательно, уже в процессе экстракции достигается частичное разделение алкалоидов.
- Экстракция жидкости жидкостью и отделение глауцина. Бензин хорошо экстрагирует липофильные (неполярные) вещества, поэтому для их отделения бензиновую вытяжку обрабатывают 10% водным раствором серной кислоты, и алкалоиды в виде серноокислых солей переходят в водный раствор, а липофильные вещества остаются в бензине. К полученной водной вытяжке добавляют порошок натрия хлорида в соотношении 1:7, в результате в растворе образуется глауцина гидрохлорид, и происходит частичное его высаливание. Хлопьевидный осадок глауцина гидрохлорида избирательно экстрагируют из суспензии хлороформом (избирательно растворим в хлороформе). Таким образом глауцин отделяется от ряда сопутствующих алкалоидов. Для удаления примесей фенольных соединений хлороформную вытяжку промывают 8% водным раствором натрия гидроксида (феноляты растворимы в воде). Глауцин из гидрохлорида переходит в основание и остаётся в хлороформном растворе.
- Хроматографическая очистка глауцина. В хлороформном растворе содержатся следы пигментов и других балластных веществ, поэтому проводят более тонкую очистку пропусканием хлороформного раствора через колонку с оксидом алюминия I степени активности. Колонку дополнительно промывают хлороформом. Основание глауцина, как вещество менее полярное, чем хлороформ, не сорбируется на оксиде алюминия. Более полярные, чем хлороформ, балластные вещества и сопутствующие алкалоиды остаются на сорбенте (происходит их разделение).

- Получение фармакопейного глауцина гидрохлорида. Полученный при элюировании хлороформный раствор глауцина упаривают в плёночном вакуум-выпарном аппарате до 1/100 первоначального объёма, основание глауцина осаждают двойным количеством петролейного эфира. Глауцин плохо растворяется в петролейном эфире и выпадает в осадок. Его отфильтровывают в токе инертного газа. Глауцина гидрохлорид получают растворением основания глауцина в метиловом спирте и добавлением к раствору концентрированной соляной кислоты до $\text{pH} = 4\text{--}5$ (не ниже, так как происходит осмоление алкалоида). Кристаллизацию ведут при $5\text{--}8\text{ }^\circ\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывают в токе инертного газа, промывают небольшим количеством ацетона и эфира и сушат в вакуум-сушильном шкафу. Общий выход препарата составляет около 75%.

Следовательно, разделение веществ осуществляют, используя особенности химического строения алкалоидов, избирательную растворимость и различную полярность соединений.

11.8.7. Разделение алкалоидов спорыньи

В ВИЛАРе путём селекции получено несколько штаммов спорыньи, обогащённых различными алкалоидами. В частности, получен эрготаминовый штамм спорыньи с содержанием смеси алкалоидов (0,5–0,6%), из них эрготамина — 65–70%.

Спорынья (*Secale cornutum*) — зимующая форма гриба *Claviceps purpurea*. Склероции спорыньи представляют собой удлинённо-продолговатые тёмно-фиолетовые образования размером 1–3 см. Спорынья — сапрофитная культура, паразитирующая на ржи и некоторых других культурных и дикорастущих злаковых растениях. В состав дикорастущей спорыньи входит около 40 различных алкалоидов, 21 из них — кислотамидные производные лизергиновой (изолизергиновой) кислоты (производные индола). Химические структуры эрготамина ($\text{pK}_a = 5,6$, $\text{pK}_b = 8,4$) и эргометрина ($\text{pK}_a = 6,0$, $\text{pK}_b = 8,0$) представлены на рис. 11-35. В структуру эрготамина, кроме лизергиновой кислоты, входит сложная пептидная часть. По сравнению с эргометрином эрготамин — более слабое основание.

Метод выделения эрготамина и эргометрина включает следующие этапы.

- Выделение алкалоидов. На первых стадиях процесс очистки алкалоидов от балластных веществ основан на использовании второй

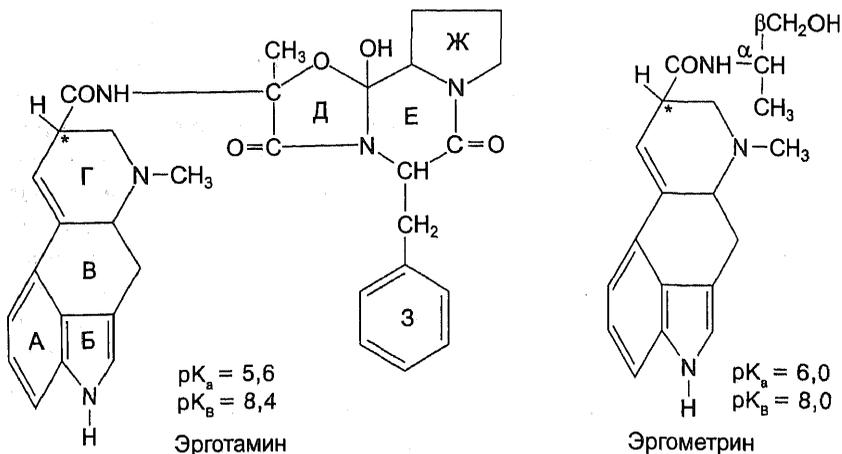


Рис. 11-35. Структурные формулы эрготамина и эргометрина (β -пропанол-амида лизергиновой кислоты). (*) — асимметрический атом углерода.

модификации экстракционного метода, т.е. измельчённые рожки спорыньи подщелачивают 25% раствором аммиака до слабощелочной реакции ($pH = 8,0$) и экстрагируют 1,2-дихлорэтаном. Для очистки алкалоидов дихлорэтановую вытяжку экстрагируют 1% водным раствором винной кислоты, алкалоиды в виде солей (гидротартратов) переходят в водный раствор, а липофильные вещества остаются в дихлорэтаноле. Для экстракции применяют раствор винной, а не серной кислоты, чтобы не разрушить алкалоиды, так как они содержат амидные группировки. Затем водный раствор солей алкалоидов подщелачивают 25% раствором аммиака до $pH = 8$ и проводят экстракцию хлороформом, освобождая алкалоиды от примесей полярных веществ. Хлороформную вытяжку алкалоидов обезвоживают прокалённым сульфатом натрия, фильтруют и из раствора отгоняют в вакууме хлороформ. Таким образом выделяют очищенную сумму алкалоидов, содержание эрготамина в которой составляет 60–70%.

- Разделение алкалоидов. В ВИЛАРе разработан метод разделения алкалоидов, основанный на колоночной хроматографии, путём выбора растворителей для избирательной десорбции алкалоидов. В качестве сорбента используют оксид алюминия IV степени активности. Алкалоиды наносят в виде смеси с бензолом на колонку, которую промывают бензолом. В результате происходит десорбция слабых оснований и красящих веществ, имеющих розовую окраску. Десорбцию эрготамина проводят смесью, состоящей из бензола,

хлороформа и метанола в соотношении 40:20:1 и имеющей по сравнению с бензолом большую полярность. Контроль полноты десорбции осуществляют смешиванием части элюата с петролевым эфиром (отсутствие помутнения свидетельствует о полноте десорбции эрготамина). Эргометрин, как более сильное основание, элюируют более полярным растворителем, состоящим из смеси хлороформа с метанолом (97,5:2,5). Элюат эрготамина упаривают до 1/15 первоначального объёма. К остатку добавляют 10% хлороформа для растворения выделившегося небольшого количества кристалла (сольвата) эрготамин-бензол. Раствор при перемешивании выливают в семикратный объём петролевого эфира и охлаждают до 5 °С в течение 2 ч. Осадок отфильтровывают в токе инертного газа. Получают основание эрготамина, содержащее 85% основного вещества. Выход эрготамина на стадии разделения составляет 87,7%. Эрготамина тартрат получают в метиловом спирте при добавлении рассчитанного количества 5,2% водного раствора винной кислоты. В маточниках частично содержится эргометрин. Метанольные маточники подвергают упариванию до получения водного остатка, который сначала подщелачивают 25% раствором аммиака до pH = 5,5–6 и обрабатывают хлороформом (экстрагируют слабые основания), затем подщелачивают до pH = 9 и хлороформом экстрагируют эргометрин.

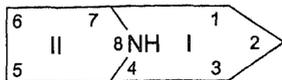
Таким образом, при избирательном элюировании разделяют слабые основания эрготамин и эргометрин, а далее из маточников дробным подщелачиванием и избирательной экстракцией выделяют дополнительно эргометрин. Эргоалкалоиды плавятся с разложением, флюоресцируют в УФ-лучах, изоморфны. Оба алкалоида применяют в акушерско-гинекологической практике в раннем послеродовом периоде при кровотечениях.

11.9. Частная технология алкалоидных фитопрепаратов

11.9.1. Производство тропановых алкалоидов

Тропановые алкалоиды относят к производным тропана, бициклической системы, состоящей из пиперидинового (I) и пирролидинового (II) циклов (рис. 11-36).

Тропановые алкалоиды — сложные эфиры спиртов тропина или скопина и троповой кислоты. Наиболее известные тропановые алка-



8-аза-(3,2,1)-бициклооктан

Рис. 11-36. Общая структурная формула тропановых алкалоидов. (I) — пиперидиновый цикл; (II) — пирролидиновый цикл.

лоиды — гиосциамин ($pK_b = 4,3$, $pK_a = 9,7$) и скополамин ($pK_b = 6,5$, $pK_a = 7,5$). L(-)-гиосциамин (рацемат — атропин) выделен Гейгером и Гессе (1833) из белены, L(-) скополамин выделен Шмидтом (1888) из скополии японской (рис. 11-37).

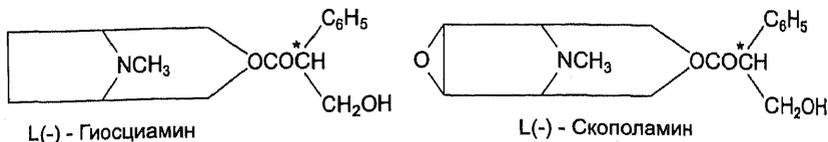


Рис. 11-37. Структурные формулы L(-)-гиосциамина и L(-)-скополамина.

* — асимметрический атом углерода.

Сырьё для производства тропановых алкалоидов — представители семейства паслёновых.

- Корневища скополии карниолийской (*Rhizomata Scopoliae carnio-licae*). Это многолетнее травянистое растение с толстым горизонтальным корневищем и крупными ветвистыми корнями, произрастающее в тенистых лесах западного Кавказа, Молдавии, Западной Украины. Заготавливают корневища ранним летом, когда растение легко обнаружить. Содержание тропановых алкалоидов в сырье должно быть не менее 0,55% (может достигать 0,9%). В сумме алкалоидов преобладает L(-)-гиосциамин (0,3–0,4%), содержание L(-)-скополамина — 0,02–0,04%. В надземной части растения содержится 0,2–0,25% тропановых алкалоидов.
- Трава белладонны (*Herba Belladonnae*). Белладонна (красавка) — многолетнее травянистое растение высотой 1–2 м, культивируется в Краснодарском крае и Воронежской области, произрастает в буковых лесах на Кавказе, в Молдавии (Карпаты), Краснодарском крае. Общее содержание тропановых алкалоидов должно быть не менее 0,3% (может достигать 0,7%).
- В Ботаническом институте им. В.Л. Комарова АН РФ (БИН) получены гибриды различных видов скополии (тангутской, гималайской, китайской). Наибольшее количество тропановых алкалоидов

обнаружено в гибриде скополии F₁ (гималайской и тангутской). Надземная часть растения содержит не менее 0,9% тропановых алкалоидов, 0,4% и более гиосциамина, 0,2–0,4% скополамина. При выращивании гибрида можно получить сырья 80–100 ц с 1 га, т.е. в 4–5 раз больше, чем травы белладонны.

Технология. Производство тропановых алкалоидов основано на второй модификации экстракционного метода. ТП состоит из следующих стадий.

1. Измельчение сырья. Корневища скополии или надземную часть красавки измельчают на эксцельсиоре. Основная часть измельчённых корневищ имеет частицы размером 1–3 мм, травы красавки — 3–5 мм.

2. Экстрагирование. Сырьё смачивают рассчитанным количеством 10% водного раствора аммиака и экстракцию алкалоидов осуществляют дихлорэтаном. При использовании корневищ для первичной экстракции дихлорэтан добавляют в соотношении 1:3, травы красавки — 1:8. Экстрагирование корневищ осуществляют пятикратно (в соотношении 1:3) в экстракторе с мешалкой грабельного типа при периодическом перемешивании. Каждую экстракцию проводят в течение 2 ч. Из травы красавки экстрагирование проводят трёхкратно, используя для второй и третьей экстракции соотношение сырьё-экстрагент 1:6. Последние вытяжки используют для первичного экстрагирования новой загрузки сырья.

3. Регенерация дихлорэтана из шрота. Из шрота, находящегося в экстракторе после слива извлечения, регенерируют дихлорэтан пропуская «глухого» и «острого» пара. Отгон дихлорэтана используют для экстрагирования сырья.

4. Экстракция жидкость-жидкость. Алкалоиды основания из дихлорэтанового (ДХЭ) извлечения переводят в водный раствор экстракцией 10% раствором серной кислоты (соотношение 20:1). Чтобы получить концентрированный водный раствор, содержащий 8–10% солей алкалоидов, используют частичный противоток в процессе экстракции жидкость-жидкость. Для этого каждое второе извлечение используют для первичной экстракции ДХЭ раствора. Процесс схематично изображен на рис. 11-38.

5. Очистка серноокислотного извлечения. Объединённые концентрированные водные извлечения солей алкалоидов в реакторе подщелачивают концентрированным раствором аммиака до pH = 5,5–6,0 и добавляют активный уголь. Смесь перемешивают в течение 30 мин. В результате обработки удаляют слабые основания (норгиос-

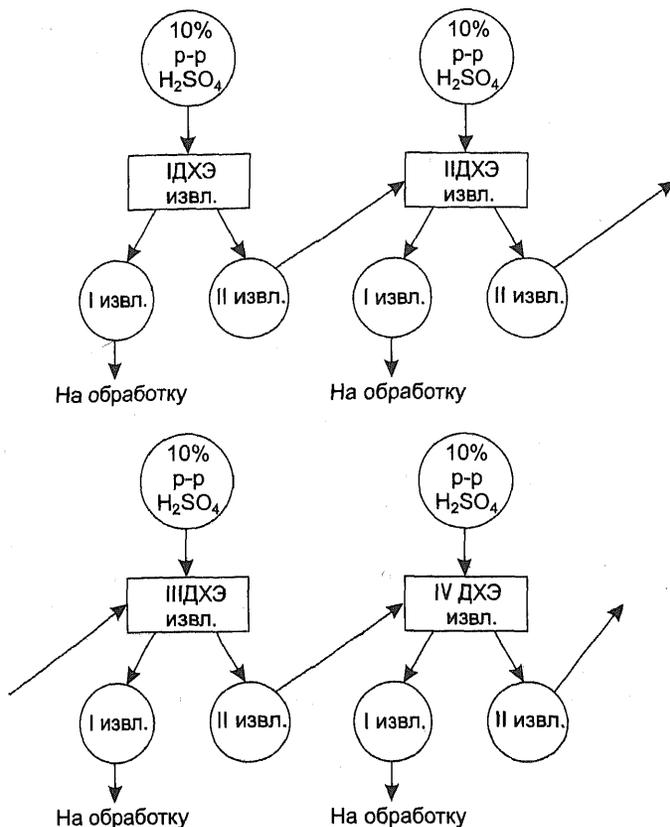


Рис. 11-38. Схема экстракции жидкость-жидкость.

циамин, норскополамин и др.) и примеси красящих веществ. Уголь отфильтровывают на нутч-филт্রে.

6. Осаждение алкалоидов оснований. К очищенной водной вытяжке в реакторе добавляют раствор аммиака до $\text{pH} = 10,5-11,0$, содержимое охлаждают при перемешивании до $10-12^\circ\text{C}$. Выпадает осадок гиосциамин основания, который отфильтровывают на centrifуге. Маточник используют для выделения скополамина.

7. Сушка гиосциамин основания. Отфильтрованный осадок основания гиосциамин сушат в полочной сушилке при $40-50^\circ\text{C}$. Выход технического гиосциамин основания составляет 66%.

8. Выделение скополамина из маточников. Маточник поступает на экстракцию дихлорэтаном, а ДХЭ извлечение повторно экстраги-

руют 10% водным раствором уксусной кислоты. Примеси слабых оснований (норгиосциамин, норскополамин и др.) не образуют солей, а скополамин образует ацетат, растворимый в воде. Таким образом освобождают скополамин от примесей слабых оснований. Раствор отфильтровывают и подщелачивают натрия гидрокарбонатом до значения $\text{pH} = 7,0-7,5$. Примеси фенолов образуют феноляты, растворимые в воде, а основание скополамина экстрагируют дихлорэтаном. Таким образом скополамин отделяют от более сильных оснований. Из ДХЭ извлечения отгоняют растворитель, остаток растворяют в 98% этиловом спирте и добавляют расчётное количество 65% раствора бромистоводородной кислоты. Выпавший в осадок скополамина гидробромид отфильтровывают и сушат.

Применение. Гиосциамин и скополамин относят к м-холиноблокаторам. Они вызывают расслабление гладких мышц, увеличивают частоту сердечных сокращений, уменьшают секрецию желёз и перистальтику кишечника. Скополамин оказывает также успокаивающее действие на ЦНС. Камфорнокислые соли алкалоидов входят в состав таблеток «Аэрон» (содержат 0,0004 г гиосциамин камфорнокислого и 0,0001 г скополамин камфорнокислого), используемых при воздушной и морской болезнях.

11.9.2. Производство цитизина

В основе ТП получения цитизина из травы термопсиса находится ионообменный метод выделения и очистки алкалоидов. (Для выделения цитизина из семян использовали вторую модификацию экстракционного метода.) Цитизин (рис. 11-39) по химической классификации алкалоидов относят к группе пиридина, по биохимической — к производным лизина. Алкалоид открыт Скот-Грейлем (1862), формула установлена Партелем (1890).

Сырьё. Ранее сырьём для выделения цитизина служили семена термопсиса ланцетовидного (*Semen Thermopsideis*) семейства бобовых.

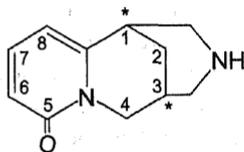


Рис. 11-39. Структурная формула цитизина (пиперидилтетрагидропиридолина). * — асимметрический атом углерода.

В семенах содержится до 2–3% алкалоидов. Семена собирают осенью. В траве термопсиса, собранной в фазу цветения растения, содержание алкалоидов колеблется от 0,5 до 2,5%. В Средней Азии обнаружены виды термопсиса с более высоким содержанием алкалоидов (например, в траве термопсиса очередноцветкового содержание алкалоидов достигает 3% и более, цитизина — 1,26%). В настоящее время в качестве сырья для выделения цитизина используют траву термопсиса очередноцветкового (*Herba Thermopsisidis altherniflorae*), так как урожайность травы в 30 раз больше, чем семян.

Технология. ТП состоит из следующих стадий.

1. Измельчение травы на мельнице эксцельсиор до основной массы частиц размером 3–5 мм.

2. Экстрагирование сырья методом ступенчатой мацерации с перемешиванием. В качестве экстрагента используют воду в соотношении к сырью 6,5:1, время экстракции составляет 3 ч. Экстрагирование осуществляют трёхкратно, последнюю вытяжку применяют для первичной экстракции новой партии сырья.

3. Сорбция алкалоидов. Наибольшей избирательностью сорбции по отношению к алкалоидам обладает катионит КУ-2. Процесс сорбции проводят в батарее адсорберов из пяти аппаратов по принципу прямотока. Скорость сорбции — 1300 л/м²/ч. Насыщенные алкалоидами адсорберы отключают, промывают водой и подсушивают в условиях вакуума.

4. Десорбцию алкалоидов проводят по принципу противотока 4% раствором аммиака в 85% спирте этиловом. Скорость десорбции 200 л/м²/ч. Получают элюат с концентрацией алкалоидов 0,6–0,7% при соотношении алкалоидов к сопутствующим веществам 1:4. Далее проводят дополнительную очистку элюата от балластных и сопутствующих веществ.

5. Экстракция жидкость-жидкость. Элюат подвергают вакуум-выпарке до 1/10 части первоначального объёма. Остаётся водный остаток, к которому для перевода фенолов в феноляты добавляют 40% раствор гидроксида натрия до рН = 10–11 и порошок хлорида натрия до насыщения. Процесс высаливания осуществляют для уменьшения растворимости цитизина вследствие его дегидратации (алкалоид растворим в воде). Дальнейшее экстрагирование цитизина проводят хлороформом в аппарате с мешалкой. Благодаря высаливанию достигают высокого коэффициента распределения по цитизину.

6. Выделение технического цитизина. Хлороформную вытяжку обрабатывают активным углем и обезвоживают прокалённым натрием

сульфатом. Уголь отфильтровывают. Хлороформный раствор переносят в вакуум-выпарной аппарат, отгоняют растворитель, кубовый остаток промывают небольшим количеством ацетона, охлаждённого до 7 °С. Остаток отфильтровывают и сушат.

7. Получение фармакопейного цитизина. Технический цитизин растворяют в ацетоне в реакторе с обратным холодильником при кипячении, далее сливают раствор в кристаллизатор и охлаждают до 7 °С. При перекристаллизации получают фармакопейный цитизин. Алкалоид отфильтровывают и сушат. Цитизин должен иметь температуру плавления 154–157 °С.

Общий выход фармакопейного цитизина составляет 83% (при выделении из семян второй модификацией экстракционного метода — 32–35%).

Применение. 0,15% раствор цитизина для инъекций в ампулах по 1 мл — «Цититон» — применяют для стимуляции дыхательного центра. Цитизин также входит в состав таблеток «Табекс», применяемых для борьбы с курением.

11.9.3. Производство берберина бисульфата

Берберин — четвертичное основание, производное протоберберина (диизохинолина) (рис. 11-40). Берберин впервые выделен Бюхнером (1885) из корней барбариса обыкновенного, представляет собой мелкокристаллический ярко-жёлтый порошок, горького вкуса, без запаха, растворимый в воде и разбавленных кислотах, трудно растворимый в спирте, бензоле, эфире и хлороформе. Температура плавления (с разложением) равна 255–259 °С.

Сырьё — корни барбариса обыкновенного (*Radices Berberidis vulgaris*). Это растение произрастает в Европейской части и широко куль-

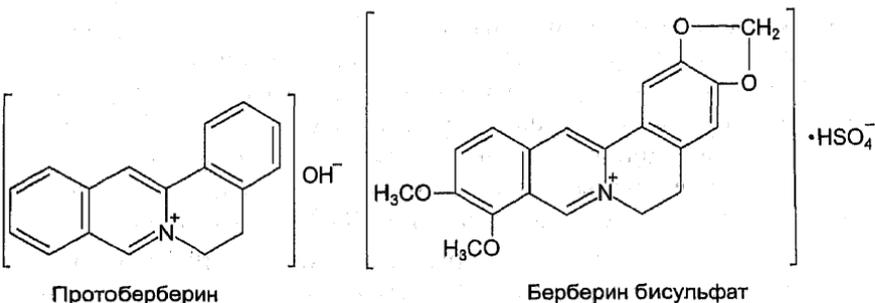


Рис. 11-40. Структурные формулы протоберберина и берберина бисульфата.

тивируется. Барбарис — ветвистый кустарник с мощной корневой системой и ветками, усаженными колючками. Соцветия — пониклые кисти из жёлтых цветков. Ягоды овальные, красные, кислые. Собирают листья и корни. Из листьев получают настойку, из корней выделяют индивидуальный алкалоид берберин. Содержание алкалоидов в корнях барбариса обыкновенного составляет 0,40–0,44%. Листья заготавливают в фазу бутонизации и цветения, сумма алкалоидов в них не ниже 0,15%. Корни собирают поздней осенью после сбора ягод.

Технология. В связи с тем, что берберин — четвертичное основание, ТП его выделения имеет особенности и состоит из следующих стадий.

- Измельчение корней на эксцельсиоре до основной массы частиц 1–3 мм.
- Экстрагирование сырья производят методом мацерации с перемешиванием в реакторе с мешалкой и рубашкой. Скорость вращения мешалки равна 60 об/мин. Экстрагент — 95% этиловый спирт ректификат. Сырьё заливают в соотношении 1:10, экстрагирование проводят при кипячении в течение 2 ч с использованием обратного холодильника. Вытяжку сливают под давлением инертного газа через друк-фильтр. Экстрагирование проводят 5 раз, первые четыре вытяжки идут на обработку, последнюю используют в качестве экстрагента для новой партии сырья.
- Вакуум-выпарка. Спиртовые извлечения подвергают выпарке в вакуум-выпарном циркуляционном аппарате при остаточном давлении 200–230 мм рт. ст. Первое извлечение упаривают до 1/10 первоначального объёма, второе — до 1/15, третье и четвёртое — до 1/20. Кубовые остатки объединяют и дополнительно упаривают в вакууме до 1/5 первоначального объёма.
- Получение технического берберина бисульфата. Концентрированный кубовый остаток обрабатывают 10% водным раствором серной кислоты в соотношении 2:1, энергично перемешивают, охлаждают до 3–5 °С и кристаллизуют в течение 72 ч. Осадок берберина бисульфата отфильтровывают, маточник упаривают до 1/2 полученного объёма и дополнительно выделяют берберина бисульфат. На фильтре осадок промывают двойным количеством нагретого до 40 °С ацетона. Промытый осадок сушат при 50–60 °С в течение 4–6 ч.
- Получение фармакопейного продукта. Технический берберин бисульфат заливают в реакторе 50 % спиртом этиловым в соотношении 1:30 и растворяют при нагревании до кипения в течение 15–

20 мин. Горячий раствор фильтруют через обогреваемый нутч-фильтр и сливают в кристаллизатор, где выдерживают при 3–5 °С в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, дважды промывают ацетоном (40 °С) и высушивают при 50–60 °С в течение 6 ч. Спиртовый маточник доупаривают до 1/15 полученного объёма и в кристаллизаторе выделяют дополнительно небольшое количество берберина бисульфата. Общий выход берберина бисульфата составляет 68% содержания в сырье.

Применение. Берберин бисульфат снижает артериальное давление, вызывает сокращение матки, преимущественно его назначают как желчегонное средство. Настойку из листьев барбариса готовят на 40% спирте этиловом (1:5) и также используют в качестве желчегонного средства.

11.9.4. Препараты раувольфии

Сырьё. Раувольфия (известно около 130 её видов) — вечнозелёные полукустарниковые растения семейства кутровых (*Apocynaceae*) с коротким корневищем и длинными стержневыми корнями до 2–3 м в длину, голыми, плотными, ланцетовидными листьями, расположенными мутовками по 3–4. Цветки мелкие тёмно-розовые, реже белые, собранные в зонтиковидное соцветие. Плоды красные, состоят из двух сочных костянок. Раувольфия произрастает в тропических и субтропических условиях. Встречается на Индостанском и Индокитайском полуостровах, в Африке.

Промышленным сырьём для получения алкалоидов служат корни трёх видов раувольфии: змеиной (*Radix Rauwolfiae serpentinae*), рвотной (*Radix Rauwolfiae vomitoriae*) и седоватой (*Radix Rauwolfiae canescens*). Растения культивируют в Индии и Африке.

Алкалоиды раувольфии относят к производным индола, их биосинтез осуществляется из триптофана. Впервые состав алкалоидов изучали индийские химики — братья Сиддикви (1931). Выделенные алкалоиды относят к следующим четырём группам.

1. Производные иохимбана, полициклической системы, включающей 5 циклов (рис. 11-41). В состав иохимбана входит индольное (AB) и хинолизидиновое (CD) кольца. Иохимбан содержит три асимметричных атомов углерода (3, 15, 20), следовательно, возможно наличие восьми изомеров и четырёх рацематов. Эту группу алкалоидов относят к третично-вторичным основаниям, в её состав входит резерпин [11,17-диметокси,16-карбометокси,18-(3',4',5'-триметокси-

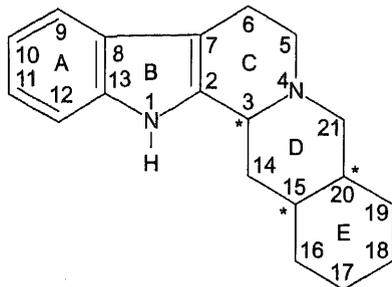


Рис. 11-41. Структурная формула иохимбана. (*) — асимметрический атом углерода.

бензоил) оксиохиомбан] (рис. 11-42). Резерпин — сложный эфир метанола, резерпиновой и триметоксибензойной кислот, оказывает гипотензивное действие. Содержание резерпина в корнях раувольфии змеиной приблизительно равно 0,08–0,09%. pK_b резерпина равно 7,6, pK_a — 6,4.

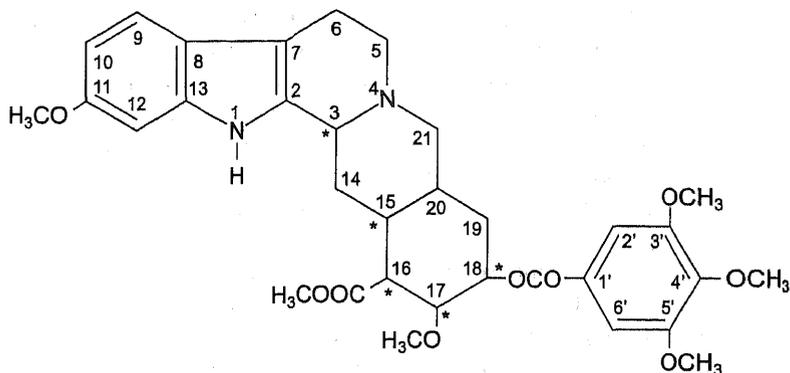


Рис. 11-42. Структурная формула резерпина.
* — асимметрический атом углерода.

2. Индолиновые основания (производные индолина, гидрированного по связи 2–3 индола) (рис. 11-43). Наиболее известный алкалоид этой группы — аймалин, относящийся к третичным основаниям. Аймалин — основание средней силы основности, так как содержит метильную группу у атома азота в положении 2 и отсутствует в положении 2–3 двойная связь, $pK_b = 5,85$, $pK_a = 8,15$ (рис. 11-44).

3. Алкалоиды, четвертичные по азоту в положении 4 иохимбана. Наиболее известен алкалоид серпентин (рис. 11-45). Наличие нена-

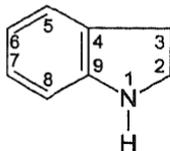
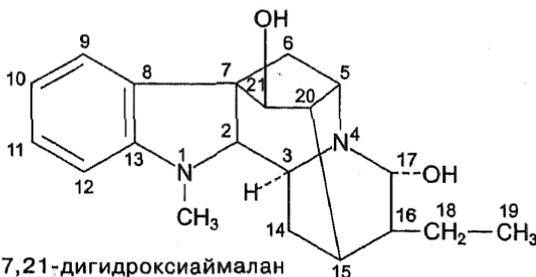


Рис. 11-43. Структурная формула индолина.



17,21-дигидроксиаймалан

Рис. 11-44. Структурная формула аймалина.

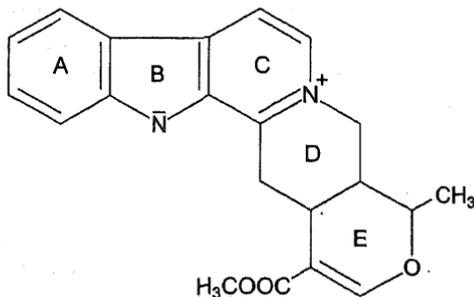


Рис. 11-45. Структурная формула серпентина.

сыщённого ароматического кольца «С» приводит к перераспределению электронной плотности на атомах азота. pK_a серпентина не превышает 4, pK_a — не менее 10.

4. Небольшое количество алкалоидов — производных изохинолина.

11.9.4.1. Производство раунатина

Раунатин содержит смесь алкалоидов, выделяемых из корней раувольфии змеиной. Технология препарата разработана во ВНИИХТЛС (г. Харьков).

Сырьё — корни или кора корней 3–4-летней раувольфии змеиной. Содержание суммы алкалоидов в корнях равно 1,3–2% (приблизи-

тельно 40 разных соединений); из них приблизительно 10% резерпина. В коре корней содержится до 5% смеси алкалоидов.

Технология производства раунатина основана на первой модификации экстракционного метода выделения и очистки алкалоидов. Процессуальная схема производства раунатина изображена на рис. 11-46.

- Измельчение. Корни раувольфии змеиной измельчают на эксцельсиоре до основной массы частиц 1–2 мм.
- Экстрагирование (твёрдое тело–жидкость). Экстрагентом служит 10% водный раствор уксусной кислоты (так как сырьё содержит группу слабых оснований). В водной среде соли слабых оснований и кислот подвержены гидролизу, избыток кислоты способствует сдвигу реакции в сторону образования солей. Раствор органической кислоты (а не минеральной) используют для предотвращения гидролиза по сложноэфирным группировкам. Экстрагирование проводят обычно на батарее перколяторов методом противоточной периодической экстракции.
- Экстракция (жидкость–жидкость). Для первичной очистки алкалоидов от водорастворимых балластных веществ проводят процесс экстрагирования оснований алкалоидов. Сначала водное извлечение подщелачивают 25% водным раствором аммиака до $\text{pH} = 10\text{--}11$ для перевода алкалоидов из солей в основания. Основания хорошо растворимы в органических растворителях, поэтому их экстракцию осуществляют хлористым метиленом многократно при периодическом методе или непрерывно в горизонтальном экстракторе Гончаренко. Для дальнейшей очистки с целью уменьшения расхода экстрагентов хлорметиленовое извлечение упаривают до $1/5$ первоначального объёма, отгон хлористого метилена используют для экстрагирования следующего водного извлечения.
- Повторная очистка смеси алкалоидов. Процесс экстракции жидкости жидкостью повторяют. Сначала из хлорметиленового извлечения алкалоиды экстрагируют в виде солей 5% водным раствором уксусной кислоты, после подщелачивания водного раствора 25% раствором аммиака до $\text{pH} = 10\text{--}11$ основания алкалоидов извлекают хлористым метиленом. Осуществляют постадийный контроль за полнотой экстрагирования алкалоидов. Хлорметиленовую вытяжку промывают водой и обезвоживают прокалённым сульфатом натрия для удаления водорастворимых балластных веществ.
- Осаждение смеси алкалоидов. Обезвоженную хлориметиленовую вытяжку упаривают до $1/8$ первоначального объёма, к концентри-

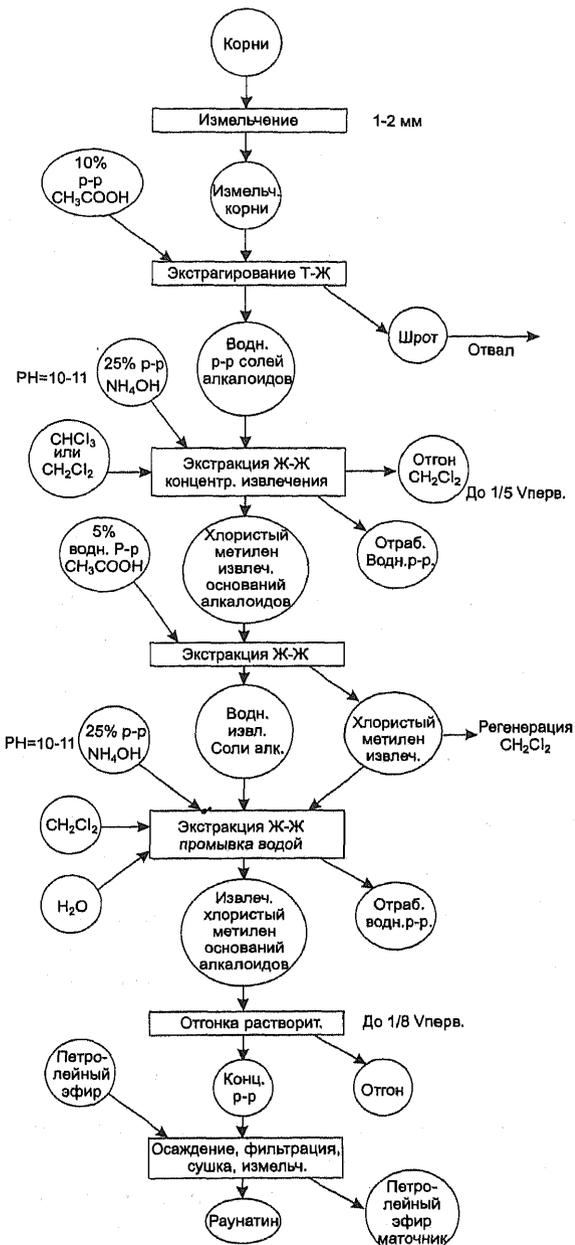


Рис. 11-46. Процессуальная схема производства раунатина.

рованному извлечению добавляют семикратное количество петролейного эфира или бензина. Алкалоиды выпадают в осадок, который отфильтровывают.

- Сушка, измельчение. Влажный порошок сушат в полочной вакуум-сушилке и растирают. Общий выход смеси алкалоидов составляет приблизительно 55%.

Применение. Конечный продукт представляет собой светло-жёлтый порошок с содержанием алкалоидов 90% и более. Раунатин выпускают в виде таблеток, покрытых оболочкой, и применяют для снижения повышенного артериального давления. Раунатин оказывает также седативное и снотворное действия.

11.9.4.2. Технология аймалина

Приведена технологическая схема выделения аймалина из альтернативного сырья — биомассы раувольфии змеиной (штамм К-27). Технологии штамма и препарата разработаны в СПХФА. Аймалин по биохимической классификации алкалоидов относится к производным триптофана, по химической — к производным индола.

Сырьё. Один из источников сырья для выделения аймалина — биомасса, полученная выращиванием методом культуры тканей производственного штамма культуры раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina Benth*). Биомассу выращивают в соответствии с технологическим регламентом на производство биомассы поверхностным методом на агаризованных питательных средах в течение 65–70 сут. Высушенная биомасса представляет собой кусочки неправильной формы от светло-коричневого до тёмно-коричневого цвета, горького вкуса. Она содержит сумму алкалоидов (2% и более), в том числе аймалин (0,9–1,7% в пересчёте на сырьё, высушенное до постоянной массы), резерпин, серпентин. Биомасса может быть сырьём для получения суммарного препарата и индивидуальных алкалоидов резерпина аймалина.

Технология

- Подготовка сырья. Измельчение биомассы на мельнице эксцельсиор до крупности основных частиц 1–3 мм.
- Экстрагирование сырья 13-кратным по отношению к сырью количеством 50% раствора этилового спирта методом перколяции до получения вытяжки 1:10 (соотношение массы сырья и объёма сли-

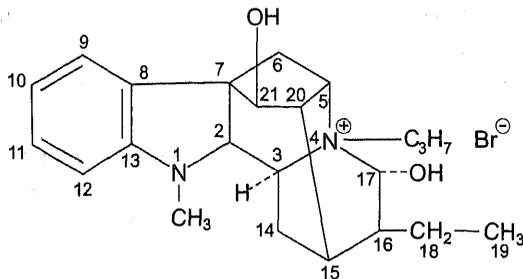
ваемой вытяжки). Из шрота регенерируют спирт методом отгонки при пропускании «глухого» и «острого» пара.

- Вакуум-выпарка. Полученную спирто-водную вытяжку концентрируют под вакуумом до 1/3 первоначального объёма, отстаивают при 3–5 °С в течение 12 ч и центрифугируют от осадка, содержащего смолы.
- Экстракция. Очищенную водную вытяжку подщелачивают 25% раствором аммиака до рН = 9,5–10, хлороформом многократно извлекают алкалоиды в виде оснований. Хлороформную вытяжку концентрируют до 1/4 первоначального объёма, для очистки от фенольных соединений последовательно промывают 5% раствором гидроксида натрия и очищенной водой.
- Избирательная экстракция. Аймалин из очищенной хлороформной вытяжки экстрагируют лимонно-фосфорным водным раствором буфера (рН = 5,5–5,6). Аймалин переходит в буферный раствор, а более слабые основания остаются в хлороформе. Аймалин из буферного раствора переводят в толуол при предварительном подщелачивании 25% раствором аммиака до рН = 9,0–9,5 путём многократной экстракции (жидкость-жидкость).
- Получение технического аймалина. Толуол удаляют до получения сиропообразного остатка в вакуум-выпарной установке. Остаток сушат в вакууме и получают технический аймалин с содержанием действующего вещества не менее 70%.
- Получение фармакопейного аймалина. Аймалин получают перекристаллизацией технического продукта из спирта метилового с добавлением активного угля. Содержание действующего вещества в препарате должно составлять 99% и более. Общий выход продукта равен 65–70%. Аймалин представляет собой белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Препарат выпускают в виде таблеток и водного раствора для инъекций в ампулах.

Применение. Аймалин оказывает антиаритмическое действие.

Технология промалина

Из аймалина получают полусинтетическое четвертичное производное N₄-пропилаймалинбромид — промалин, противоаритмический препарат, обладающий высокой активностью при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, по активности превосходящий аймалин в 4–6 раз и оказывающий более длительное (в 4 раза) действие.



Аймалан-17,21-дигидрокси-4-пропилбромид

Методика получения заключается в проведении реакции алкилирования аймалина при обработке бромистым пропилом в 95% спирте при 70 °С в течение 9,5 ч. Очистку технического N₄-пропилаймалинбромид проводят дробной кристаллизацией из метилового спирта с применением полученных маточных растворов (что уменьшает расход метанола и приближает технологию к безотходной). Содержание основного вещества в фармакопейном продукте 96% и более. Препарат выпускают в таблетках, покрытых оболочкой.

Перспективны следующие направления в развитии технологии алкалоидов:

- повышение выхода выделяемых алкалоидов путём совершенствования технологии, использования современных методов очистки на основе физико-химических методов;
- разработка комплексной технологии нескольких биологически активных алкалоидов, содержащихся в сырье;
- создание малоотходной или безотходной технологии БАВ из алкалоидсодержащего сырья;
- получение из нативных алкалоидов более эффективных полусинтетических производных, чего, например, достигают кватернизацией (синтезом N₄-пропилаймалина), восстановлением (гидрированием хинолинового цикла алкалоидов спорыньи).

12.1. Общая характеристика гликозидов

Гликозиды — природные соединения, выделяемые из растений и преимущественно относящиеся к классу циклических ацеталей.

В органической химии к ацеталям относят эфиры, получаемые при взаимодействии альдегидов со спиртами. Если взаимодействие происходит с одной молекулой спирта, получается полуацеталь (рис. 12-1), с двумя — ацеталь (рис. 12-2).

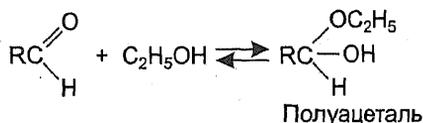


Рис. 12-1. Реакция получения полуацетала.

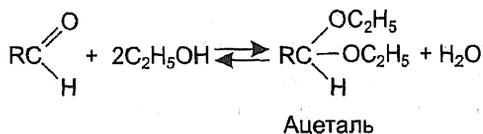


Рис. 12-2. Реакция получения ацетала.

В гликозидах альдегидом является сахар, взаимодействие происходит с органическими соединениями, содержащими оксигруппы. Сахар в гликозидах находится в полуацетальной циклической форме. Полуацетальный гидроксил, возникающий из кислорода карбонильной группы (альдегидной или кетонной), отличается от прочих спиртовых гидроксидов сахара повышенной реакционной способностью и участвует в образовании гликозидов, поэтому его часто называют гликозидным гидроксидом. При взаимодействии

сахаров со спиртами, фенолами или другими соединениями выделяется молекула воды, образуется циклический ацеталь (рис. 12-3).

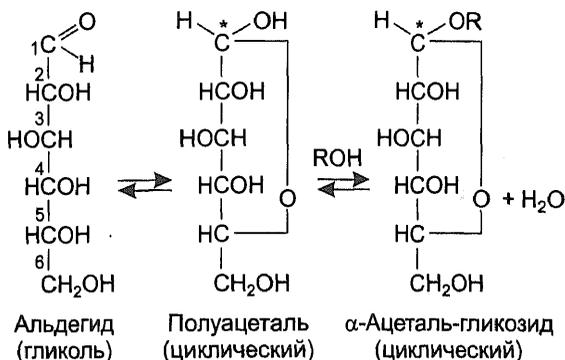


Рис. 12-3. Схема образования гликозидов.

* — асимметрический атом углерода.

Проекционные формулы изображения структуры гликозидов предложены Э. Фишером. Обычно применяют циклические (прогрессивные) формулы, предложенные Хеурсом. Они правильнее отражают характер связей и пространственное расположение гидроксильных групп. В этом случае сахар обозначают в виде пиранового или фуранового цикла (пираноза или фураноза), радикалы, расположенные слева, пишут наверху, а справа — внизу (рис. 12-4). Атом водорода у углерода 5 циклической формы гликозида написан внизу, хотя в проекционной формуле он находится слева, так как для образования кислородного мостика необходим поворот части молекулы вокруг валентной оси, соединяющей атомы углерода 5 и 4, после чего гидроксил углерода 5 занимает положение, благоприятное для замыкания кольца.

По номенклатуре Хеурса δ-оксидные формы гексоз называют пиранозами, а γ-оксидные — фуранозами. К этим названиям добавля-

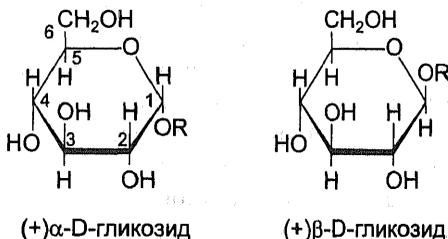


Рис. 12-4. Циклические формулы гликозидов.

ют специфические (тривиальные) названия сахаров (гликопираноза, галактопираноза и т.д.). Но формулы Хеуорса лишь частично отражают пространственную структуру сахаров, фактически она сложнее (рис. 12-5).

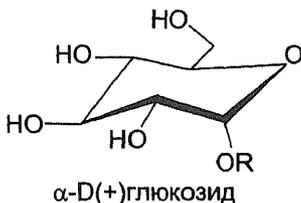


Рис. 12-5. Пространственная структура гликозида.

В состав гликозидов могут входить различные сахара, поэтому общее название этого класса соединений — гликозиды. Наряду с общим названием используют частное название «гликозиды» для соединений, в состав которых входит моносахарид глюкоза. Атомом, соединяющим сахаристую и нес сахаристую части молекул, служит, как правило, кислород. Встречаются и С-гликозиды, в которых атомы углерода сахара и агликона соединены непосредственно.

Если в составе гликозидов имеется одна молекула сахара, их называют монозидами, две молекулы — биозидами, три молекулы — триозидами, более трёх — олигозидами.

Гликозиды — оптически активные вещества, в зависимости от природы сахара и расположения радикала могут быть право- и левовращающими и иметь различную оптическую активность. Варианты оптически активных изомеров на основе проекционных формул глюкозида представлены на рис. 12-6.

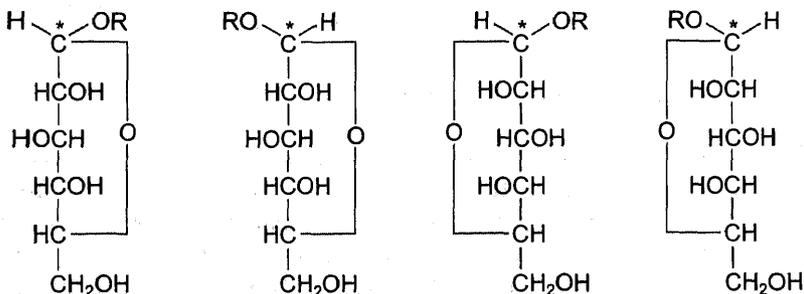
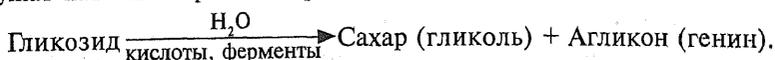


Рис. 12-6. Оптически активные изомеры глюкозида. * — асимметрический атом углерода.

Большинство природных гликозидов относится к β -гликозидам.

По химическим свойствам гликозиды также имеют сходство с ацетальдами: легко гидролизуются кислотами и обычно стойки к действию щёлочей. Гликозиды легко разлагаются под влиянием особых ферментов — гликозидаз. В растениях обычно наряду с гликозидами содержатся ферменты, способные их разлагать. Однако ферменты в основном сосредоточены в митохондриях, а гликозиды — в вакуолях. Лишь при соприкосновении друг с другом и в присутствии влаги гликозид разлагается до одной или нескольких молекул сахара и молекулу соединения, не принадлежащего к сахарам и называемого агликоном, или генином. Растворы минеральных кислот и ферменты служат катализаторами гидролиза гликозидов:



Гликозиды известны более ста лет. Большое внимание изучению гликозидов в XIX веке уделяли немецкие химики во главе с Э. Фишером. Ими установлено, что гликозиды — оптически активные вещества и могут находиться в природе в виде стереоизомеров (в D- и L-формах). Э. Фишер обнаружил, что каждому гликозиду в растении соответствует определённый фермент («гликозид — это замок, а фермент — ключ, и для каждого замка нужно иметь определённый ключ»). Однако есть ферменты, способные расщеплять несколько гликозидов, например эмульсин может разлагать несколько β -L-гликозидов, а мальтаза — несколько α -D-гликозидов. Ферменты сами не принимают участия в реакции, но ускоряют процесс расщепления гликозидов. Нагревание водных растворов гликозидов с кислотами также ускоряет гидролиз. С-гликозиды гидролизу не подвергаются, их углеводные компоненты не отщепляются ни при кислотном, ни при щелочном гидролизе.

12.2. Свойства гликозидов

Индивидуальные гликозиды представляют собой твёрдые кристаллические или аморфные, как правило, неокрашенные вещества. Исключение составляют флавоновые (окрашены в жёлтый цвет), антрахиноновые (в жёлтый или оранжевый цвет) и антоциановые гликозиды, обуславливающие различную окраску цветков растений (красную, синюю, фиолетовую и др.).

Гликозиды обычно растворимы в воде, но не всегда легко. Наилучшим растворителем служит спирт различной концентрации. Они

избирательно растворимы в ацетоне, дихлорэтане, хлороформе, не растворимы в бензине и петролейном эфире. Все гликозиды обладают горьким вкусом и относятся к оптически активным веществам.

Агликоны (генины) гликозидов преимущественно являются гидроксилсодержащими соединениями. Они могут принадлежать к различным группам органических веществ, например к фенолам, оксинитрилам, спиртам. Агликоны могут иметь в составе молекулы атомы азота или серы, редко — то и другое. Наиболее распространены циклические и полициклические агликоны (ароматические и гидроароматические соединения). Гетероциклические агликоны содержат в качестве гетероатома преимущественно кислород. Агликоны лучше гликозидов растворимы в органических растворителях и хуже — в воде.

Специфическое фармакотерапевтическое действие гликозидов обусловлено структурой агликона, сахара влияют на свойства гликозидов, особенно на растворимость, скорость всасывания и выделения гликозидов.

12.3. Классификация гликозидов

Классификация гликозидов может быть построена на следующих принципах.

1. По фармакологическому действию, например сердечные гликозиды, слабительные, желчегонные, анестезирующие, спазмолитики. Эту классификацию используют в медицине.

2. По природе простых сахаров, выделяющихся при гидролизе, например глюкозиды, галактозиды, рамнозиды.

3. По ботаническим семействам растений, из которых они были выделены, например гликозиды семейств вересковых, кутровых, крушиновых, гречишных.

4. По химической структуре агликонов, связанных с сахаром и выделяемых из гликозидов при их гидролизе. Эту классификацию применяют наиболее часто, так как специфическое фармакологическое действие и специфические физические свойства гликозидов обусловлены природой агликонов. Гликозиды подразделяют на девять основных групп: фенолгликозиды, цианофорные (цианогенные), тиогликозиды, антрахиноновые, производные циклопентанопергидрофенантрена, флавоновые, антоциановые, дубильные вещества, сапонины.

Технология гликозидов

II выделения индивидуальных гликозидов и получения суммарных неочищенных (галеновых) препаратов начинается с измельчения сырья и его экстрагирования. Экстрагент должен хорошо извлекать гликозиды и изолировать ферменты, чтобы не происходил гидролиз гликозидов. При использовании разбавленных растворов спирта часто выделяют не первичные (нативные), а вторичные гликозиды (монозиды или биоизиды), так как в разбавленном спирте частично растворяются ферменты, катализирующие гидролиз. При использовании концентрированного спирта выделяют нативные гликозиды. При экстрагировании водой для инактивации ферментов применяют кипящую воду. Ненагретую воду используют для выделения агликонов.

Для получения новогаленовых препаратов и индивидуальных гликозидов далее проводят многостадийную очистку выделяемых гликозидов, используя разнообразные мягкие методы очистки (по свойствам гликозиды различаются, большинство относят к лабильным соединениям).

Разделяют гликозиды, используя методы колоночной хроматографии, противоточного распределения при экстракции жидкости жидкостью, избирательной экстракции и т.д.

Далее осуществляют стандартизацию препаратов. В медицинской практике применяют препараты, содержащие первичные и вторичные формы гликозидов, а также их агликоны.

12.4. Характеристика и технология фенолгликозидов

К фенолгликозидам относят соединения, агликоны которых представлены фенолами с одним ароматическим кольцом. Наиболее известный гликозид этой группы — арбутин, впервые выделенный в 1852 г. Арбутин состоит из агликона гидрохинона и молекулы глюкозы. Под действием фермента арбутазы и в водных растворах минеральных кислот арбутин гидролизуетс^я с выделением одной молекулы гидрохинона (р-диоксibenзола) и одной молекулы β-D-глюкозы (рис. 12-7).

Сырьё. Арбутин обнаружен в растениях семейства вересковых, брусничных, грушанковых и камнеломковых. Наиболее часто в качестве растительного сырья используют листья толокнянки (*Folia*



Рис. 12-7. Схема гидролиза арбутина.

Uvae ursi). Толокнянка (медвежье ушко) — *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) *Spreng.*, семейство вересковые — вечнозелёный, стелющийся, ветвистый кустарничек с тёмно-зелёными кожистыми листьями, розоватыми цветками, красноватыми (похожими на ягоды брусники) несъедобными плодами. Толокнянка произрастает преимущественно в сухих сосновых лесах с лишайниковым покровом, на открытых песчаных местах, скалах, распространена в Западной Сибири, на Дальнем Востоке, в горах Западного Кавказа, западной и северной лесных зонах Европейской части России, в тундре. Сбор сырья осуществляют во время цветения или в июле и августе. Листья содержат 6–10% и более арбутина, меньше — метиларбутина (образующего при гидролизе метиловый эфир гидрохинона), а также 30–35% дубильных веществ пирогаллоловой группы.

В качестве сырья также можно использовать листья брусники (*Folia Vitis idaei*), содержащие 6–9% арбутина, до 9% дубильных веществ, флавоноиды, урсоловую кислоту.

Арбутин в большом количестве (13–22%) накапливается в листьях бадана (*Folia Bergeniae*), где содержатся также небольшое количество дубильных веществ, свободная галловая кислота и гидрохинон (2–4%).

Применение. Из измельчённого сырья готовят водные отвары (1:10) при нагревании в течение 30 мин на кипящей водяной бане с последующим охлаждением (10 мин) и отфильтровыванием извлечения. Отвары применяют как мочегонное и антимикробное средство при заболеваниях мочевыводящих путей.

Метод выделения арбутина. Арбутин применяют лишь в виде суммарных (галеновых) препаратов (отваров). Из листьев толокнянки предложено получать жидкий экстракт на 20% этиловом спирте.

Разработан метод выделения арбутина из листьев толокнянки и бадана. Он состоит из следующих стадий.

- Экстрагирование. Измельчённые до 1 мм листья толокнянки, экстрагируют в реакторе кипящей водой методом ступенчатой мацерации с перемешиванием. Экстракция водой при нагревании обусловлена необходимостью инактивации арбутазы, катализирующей гидролиз арбутина. Арбутин термостабилен, при нагревании не разрушается.
- Удаление балластных веществ. К полученной водной вытяжке добавляют 30% раствор основного ацетата свинца для осаждения дубильных и других балластных веществ. Осуществляют контроль за полнотой осаждения балластных веществ. Осадок отфильтровывают на фильтр-прессе.
- Удаление ионов свинца. Для полноты осаждения дубильных веществ используют избыток раствора основного ацетата свинца, поэтому ионы свинца осаждают пропусканием через барбатер сероводорода. Образуется осадок сульфида свинца, который отделяют путём фильтрации.
- Вакуум-выпарка. Водный раствор упаривают в вакуум-выпарном аппарате до получения сиропообразного остатка.
- Кристаллизация. Концентрированный раствор сливают и охлаждают до 10 °С. Арбутин выпадает в виде кристаллов (растворимость в воде равна 1:8), его отфильтровывают и сушат.
- Перекристаллизация. Для очистки арбутин перекристаллизовывают из воды или уксусно-этилового эфира. Общий выход арбутина из сырья приблизительно равен 60%. Температура плавления арбутина — 142–143 °С.

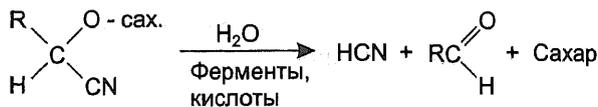
Различные фенолгликозиды

- Из корня радиолы розовой (золотого корня, *Radix Rhodiolae roseae*) выделен фенолгликозид салидрозид (радиолозид), гидролизующийся под влиянием ферментов и минеральных кислот в водной среде с выделением агликона тирозола (р-оксифенилэтилового спирта) и молекулы β-D-глюкозы (рис. 12-8). Родиола розовая (*Rhodiola rosea L.*) — многолетнее растение семейства толстянковых, произрастающее в полярно-арктической и альпийской областях (в тундре, горах Алтая, на Тянь-Шане, Дальнем Востоке) на каменистых и щебенистых склонах, влажных почвах. Растение зацветает через 10–15 дней после таяния снега. Цветки жёлтые, имеют вид щитовидных соцветий. В корне растения содержится комплекс БАВ, но основные — фенолспирты и их гликозиды (0,5–1%), дубильные вещества (до 20%), флавоноиды. Из корней готовят жидкий экстракт

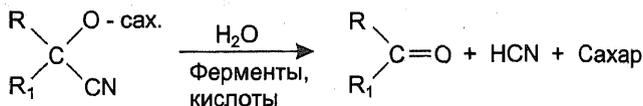
образуется природный полимер ароматического ряда лигнин (молекулярная масса около 10 000), заполняющий пространство между древесными клетками и обуславливающий одревеснение ткани. Путём частичного гидролиза лигнина получен препарат полифепан — препарат, применяемый в медицине и ветеринарии в виде гранул и пасты как энтеросорбент.

12.5. Цианогенные (цианофорные) гликозиды

К этой группе гликозидов относят соединения, агликоны которых содержат нитрильную группировку (нитрилгликозиды). При их гидролизе отщепляется цианистый водород (синильная кислота) (рис. 12-11).



или



Цианофорный
гликозид

Рис. 12-11. Схемы гидролиза цианофорных гликозидов.

Нитрилгликозиды образуются при обмене аминокислот (рис. 12-12) во время нахождения растений в неблагоприятных условиях (при засухе, избыточной влажности, похолодании и др.). Эти гликозиды обнаружены в листьях черемухи, лавровишни, косточках и семенах миндаля.

Наиболее известен амигдалин (открыт Робике в 1830 г.). Химическая структура амигдалина и схема его гидролиза (изучены немецкими химиками Либихом и Велером, а также русским химиком Н.Н. Зининым в 1850 г.) представлены на рис. 12-13.

Амигдалин относят к биозидам. В его состав входит дисахарид генциобиоза, состоящий из двух молекул глюкозы (β -D-глюкопиранозил-6-1- β -D-глюкопираноза). Гидролиз амигдалина под действием

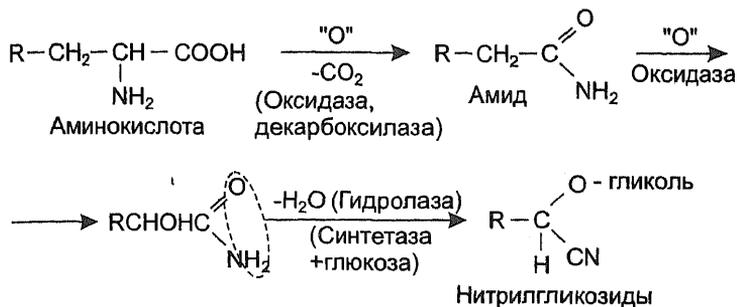


Рис. 12-12. Схема синтеза нитрилгликозидов.

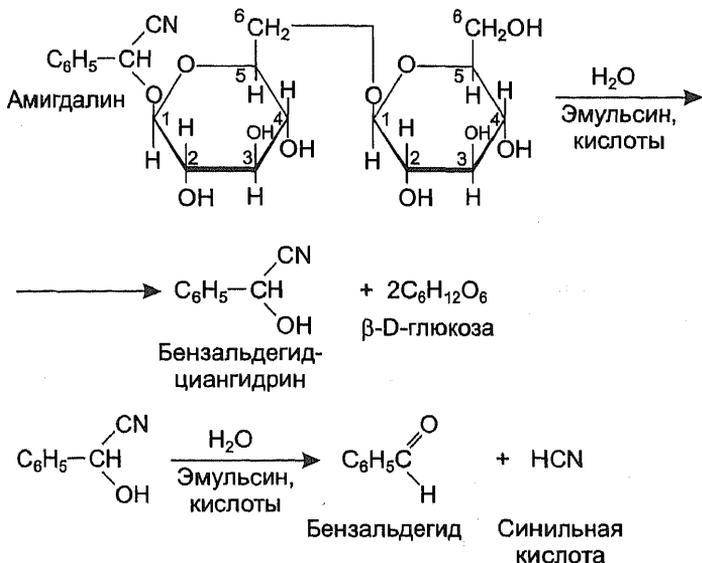


Рис. 12-13. Химическая структура амигдалина и схема его гидролиза.

фермента эмульсина в водной среде протекает ступенчато. Сначала отщепляется одна молекула глюкозы с образованием бензальдегидциангидрина, затем — вторая молекула с образованием бензальдегида и свободной синильной кислоты.

Сырьё. Амигдалин широко распространён в растениях семейства розоцветных. В больших количествах содержится в семенах горького миндаля (3%), косточках абрикосов (1–1,8%), вишен (0,8%), слив (1–1,8%) и персиков (2–3%). В качестве лекарственного растительного сырья используют семена горького миндаля (*Semina Amygdali amarae*).

Горький миндаль — невысокое дерево, с ланцетными листьями, одиночными бледно-розовыми или белыми цветками. Горький миндаль растёт в горах Копетдага (Туркменистан), южной части Армении, культивируют в Средней Азии, Крыму, Закавказье. Плод миндаля — зелёная или буровато-серая костянка, внутри косточки находится семя. Семена содержат 50–60% жирного масла, 2,5–3% амигдалина.

Выделение амигдалина

- Экстрагирование. Обезжиренный измельчённый жмых горького миндаля экстрагируют в реакторе с обратным холодильником кипящим 95% спиртом, используемым в соотношении 1:10. При обработке кипящим спиртом в течение 2 ч происходит инактивация эмульсина, ускоряется экстракция амигдалина.
- Вакуум-выпарка и осаждение амигдалина. Спиртовую вытяжку отфильтровывают и отгоняют в вакууме спирт до получения концентрированного остатка (приблизительно 1/50 начального объёма). Амигдалин выделяют добавлением к остатку двойного количества этилового эфира. Образовавшийся осадок амигдалина (в результате изменения его растворимости) отфильтровывают.
- Очистка амигдалина. Осадок амигдалина перекристаллизовывают из спирта. В результате получают белый кристаллический порошок из чешуйчатых кристаллов. Температура его плавления (с разложением) равна 204–205 °С. Амигдалин растворим в 15 частях воды (20 °С), легко растворим в горячей воде, в 12 частях кипящего и 904 частях холодного 95% спирта, не растворим в эфире. Общий выход составляет приблизительно 70%.

Применение. Из жмыха горького миндаля готовят горькоминдальную ароматную воду. Амигдалин применяют в виде галеновых препаратов для местной анестезии при болях в желудке.

12.6. Тиогликозиды (гликозиды, содержащие серу)

Особенность структуры этой группы гликозидов — наличие серы в составе агликона. Агликоны тиогликозидов чаще всего являются эфирами изороданистоводородной кислоты. Общая формула агликонов тиогликозидов — $C_nH_{2n+1}N=C=S$. В структуре гликозида синигрина, выделяемого из семян чёрной горчицы, атомом, соединяющим

агликон с сахаром, служит не кислород, а сера. Под действием фермента мирозина и минеральных кислот в водной среде протекает гидролиз синигрина (рис. 12-14).

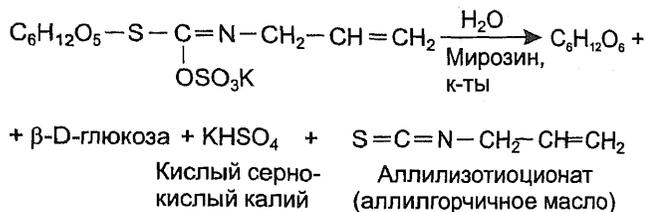


Рис. 12-14. Схема гидролиза синигрина.

В растениях гликозиды предположительно содержатся в виде производных тиогидроксамовой кислоты, а при гидролизе происходит перегруппировка атомов, и выделяется аллилизотиоцианат. В этом случае гликозиды имеют структуру, представленную на рис. 12-15.

Тиогликозиды отличаются острым или жгучим вкусом и раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу. Аллилизотиоцианат легко перегоняется с «острым» паром.

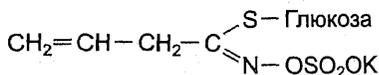


Рис. 12-15. Производное тиогидроксамовой кислоты.

Сырьё. Тиогликозиды в большом количестве содержатся в растениях семейства крестоцветных, особенно в семенах чёрной горчицы и корнях хрена (3–3,5%), а также в редьке, брюкве и представителях семейства луковых (луке, чесноке). Промышленным сырьём для производства препаратов служат семена чёрной (сарептской) горчицы [*Semina Sinapis nigrae (yunceae)*]. Это однолетнее травянистое растение, с жёлтыми цветками и плодами в виде стручка с семенами. Культивируется в Нижнем Поволжье, на Северном Кавказе, Украине, в Киргизии. В семенах горчицы содержатся невысыхающее жирное масло (25–47%), удаляемое методом холодного прессования для предупреждения разрушения фермента мирозина, до 26% белковых веществ. Содержание тиогликозидов составляет 3–3,5%.

Выделение синигрина. Измельчённый обезжиренный жмых обрабатывают кипящим 95% спиртом для инактивации мирозина и удаления спирторастворимых балластных веществ. Синигрин в виде калиевой соли не растворим в концентрированном спирте. После слива

спиртовой вытяжки жмых экстрагируют водой, в водную вытяжку переходит синигрин. Для удаления сульфатных примесей к вытяжке добавляют гидрокарбонат бария и отфильтровывают сульфат бария. Отфильтрованный раствор концентрируют в вакуум-выпарной установке. Отгонку воды производят до 1/10 первоначального объёма. Из концентрированного водного остатка синигрин осаждают спиртом при добавлении его до 80% концентрации, гликозид кристаллизуется, осадок отфильтровывают и сушат. Общий выход синигрина составляет приблизительно 80% (3% от сырья).

Синигрин — белый кристаллический порошок с желтоватым оттенком, температура плавления — 126–127 °С.

Применение. Обезжиренный порошок горчицы используют для изготовления каучуковых пластмасс горчичников. При смачивании горчичников тёплой водой под действием мирозина выделяется аллилгорчичное масло, оказывающее раздражающее действие на кожу.

Из жмыха горчицы получают также эфирное горчичное масло. Предварительно проводят процесс ферментации синигрина в водной среде, а затем массу нагревают и отгоняют аллилизотиоцианат «острым» паром. Эфирное горчичное масло тяжелее воды (плотность 1,013–1,022), светло-жёлтого цвета, очень ядовито, оказывает сильное раздражающее действие на кожу (вплоть до появления пузырей и язв). Применяют горчичное масло наружно в виде горчичного спирта (2% раствора эфирного масла в спирте) для растирания как отвлекающее средство.

12.7. Антрахиноновые гликозиды (антрагликозиды)

12.7.1. Химическое строение, классификация, свойства

Антрагликозиды (выделены в конце XIX века швейцарским фармакологом А. Чирхом) — группа природных соединений, содержащих ядро антрацена. Агликоны гликозидов — производные антрацена различной степени окисленности по среднему кольцу (В) (рис. 12-16).

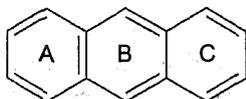


Рис. 12-16. Химическая структура антрацена.

В зависимости от структуры агликона природные антрагликозиды подразделяют на две основные группы: производные эмодаина (1,8-диоксиантрахинона) и производные ализарина (1,2-диоксиантрахинона) (рис. 12-17).

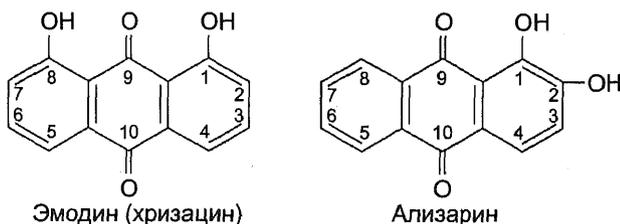


Рис. 12-17. Химические структуры эмодаина и ализарина.

Агликоны в зависимости от степени окисления подразделяют на производные антрола, антрона и антрахинона (рис. 12-18).

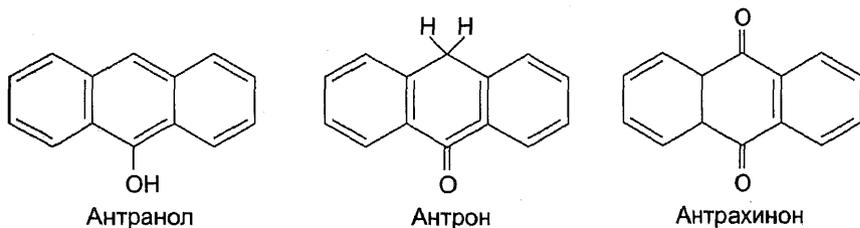


Рис. 12-18. Химические структуры антрола, антрона, антрахинона.

Большинство агликонов принадлежит к антрахиноновому типу. В качестве заместителей содержатся гидроксильные и метоксильные группы, а также метильные группы, которые могут быть окислены до спиртовой, альдегидной или кислотной. Например, агликоны многих антрагликозидов являются производными эмодаина (хризацина) (рис. 12-19).

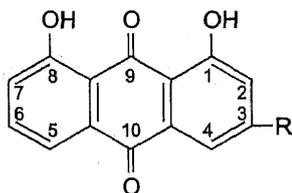


Рис. 12-19. Химические структуры агликонов антрагликозидов — производных эмодаина. R=H — эмодин (хризацин); R=CH₃ — хризофанол; R=CH₂OH — алоэ-эмодин; R=COOH — реум-эмодин; R=CH₃, 6-OH — франгула-эмодин.

В качестве агликонов в антрагликозидах могут содержаться и димерные соединения как в окисленной, так и в восстановленной форме. Восстановленные формы соединены в димеры, как правило, по среднему кольцу (в γ -положении), антрахиноны могут быть соединены в α - и β -положениях. Молекула димерного соединения может быть симметрична (состоит из одинаковых остатков) (рис. 12-20, 1 и 2) или несимметрична (состоит из разных остатков) (см. рис. 12-20, 3), в положении 9 могут находиться асимметрические атомы углерода (1) или отсутствовать.

Конденсированные производные антрацена входят в состав гликозидов, выделенных из различных видов зверобоя (гиперицин). Это производные нафтодиантрона, где два антроновых цикла связаны

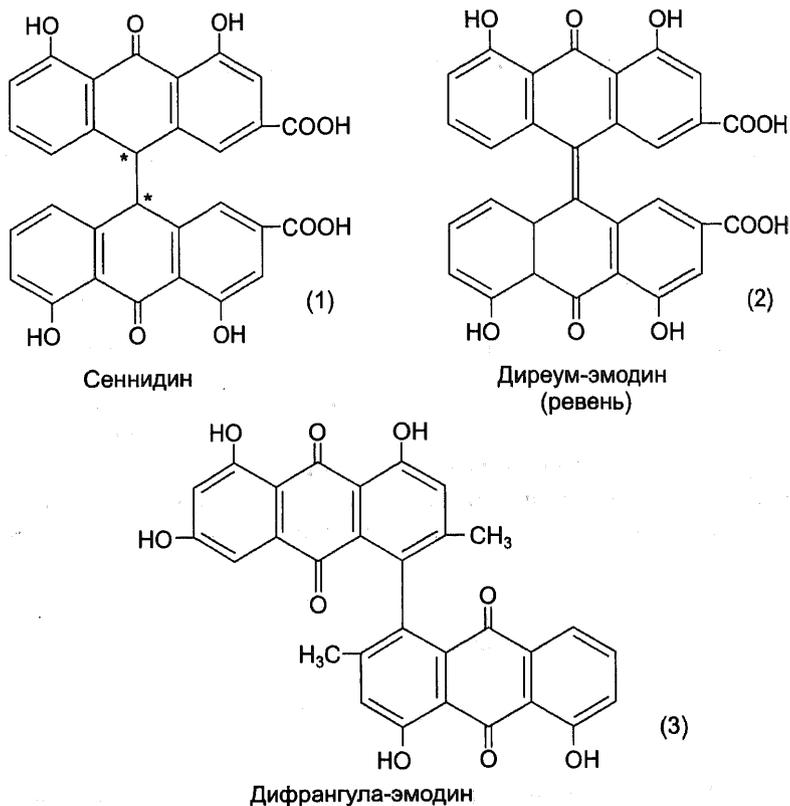
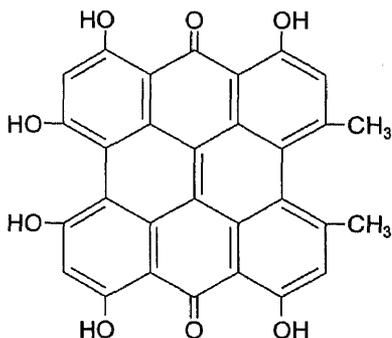


Рис. 12-20. Химические структуры димерных агликонов антрагликозидов.
* — асимметрический атом углерода.

нафталиновым. Структурная формула гиперидина представлена на рис. 12-21.

Сахаристая часть гликозидов в основном находится в положениях 1, 6 и 8, редко — в положении 3, у антранолов или антронов, кроме того, — в положении 9 или 10.



Гиперидин

Рис. 12-21. Структурная формула гиперидина.

Антрагликозиды чаще являются монозидами или биозидами. Сахарный компонент может быть представлен глюкозой, рамнозой, ксиллозой и арабинозой.

Свойства антрагликозидов. Антрагликозиды — кристаллические вещества жёлтого, оранжевого или красного цвета, образующие интенсивно окрашенные растворы в присутствии щёлочей. При нагревании до 210 °С антраценпроизводные сублимируются, образуя жёлтые пары, а конденсируются в виде оранжево-жёлтых кристаллов.

В форме гликозидов антраценпроизводные хорошо растворяются в воде, ещё лучше — в щёлочах, хуже — в этаноле и метаноле, не растворимы в органических растворителях (бензоле, этиловом эфире, хлороформе). Свободные агликоны, наоборот, растворяются в эфире, хлороформе, бензоле, плохо — в воде, но хорошо растворяются в водных растворах щёлочей вследствие образования фенолятов.

Характерная особенность производных антрацена — устойчивость ядра, поэтому все их свойства зависят от характера и количества заместителей. Например, если заместитель — карбоксильная группа, антрахиноны растворяются в водных растворах гидрокарбонатов, карбонатов и едких щёлочей с образованием солей, окрашенных в красный цвет. Антрахиноны, содержащие одну и более оксигрупп в

β -положении и не имеющие карбоксильных групп, не взаимодействуют с гидрокарбонатом, а образуют феноляты в водных растворах карбоната и гидроксида натрия. Антрахиноны, содержащие только α -гидроксилы, образуют феноляты лишь с едкими щелочами и не растворяются в водных растворах карбоната и гидрокарбоната натрия. Различие свойств оксигрупп в α - и β -положениях связано с тем, что α -гидроксилы образуют внутримолекулярную водородную связь с соседней карбонильной группой, поэтому обладают меньшей реакционной способностью (рис. 12-22).

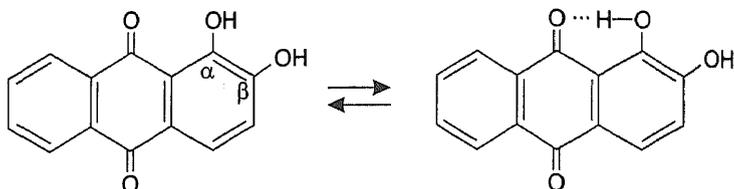


Рис. 12-22. Образование внутримолекулярной связи в структуре антрахинонов.

Антрагликозиды — оптически активные вещества, в УФ-свете флуоресцируют: антрахиноны — оранжевым, розовым, красным цветами, антроны и антранолы — жёлтым, голубым, фиолетовым.

12.7.2. Распространение антрагликозидов в растениях и их применение в медицине

Антрагликозиды обнаружены в высших растениях, лишайниках, низших грибах, а также организмах некоторых насекомых и обитателей морей. Приблизительно 50% известных антраценпроизводных выделено из высших растений, наиболее часто принадлежащих к семействам мареновых, гречишных, крушиновых, бобовых, лилейных, зверобойных. Антрагликозиды в них растворены в клеточном соке. В свежезаготовленном сырье обычно содержатся восстановленные формы антрагликозидов, в высушенном сырье больше окисленных форм. Часто сырье содержит одновременно обе формы. Из лекарственных растений, содержащих антрагликозиды, в отечественной медицине особенно часто применяют крушину ольховидную (ломкую) и слабительную, ревеня, сенну, марену красильную, зверобой продырявленный. Наиболее часто в растениях содержатся производные эмодина (хризацина). Название оксиантрахинона меняется в зависимости

от содержащего его растения: в крушине и жостере — франгула-эмодин, в алоэ — алоэ-эмодин, в ревете и конском щавеле — реум-эмодин.

Применение. При всей близости химической структуры агликонов производных антрацена они резко отличаются друг от друга фармакологическими свойствами. Производные эмодина оказывают слабительное действие, усиливая перистальтику толстой кишки. Эффект развивается через 6–10 ч после приёма препарата (рамнила, антраценнина, кафиола, сеннаде, регулакса). Применяют также настои и отвары растительного сырья (листьев сенны, коры и плодов крушины, корня ревеня и др.), настойки и экстракты. Производные ализарина, содержащиеся в марене красильной (таблетки сухого экстракта и порошка корня) оказывают спазмолитическое действие. Конденсированные производные антрацена (например, гиперин) обуславливают антибактериальную активность препаратов зверобоя, их применяют как противовоспалительные, вяжущие и антисептические средства. Масляный экстракт назначают при язве желудка.

12.7.3. Характеристика и технология препаратов, содержащих антрагликозиды и их агликоны

Способ извлечения производных антрацена из растительного сырья зависит как от их химической структуры, так и от природы сопутствующих им веществ. Для извлечения антрагликозидов из сырья используют относительно полярные растворители: воду, 60–70% водно-спиртовые растворы. Агликоны лучше растворимы в органических растворителях, но их растворимость избирательна. Для получения агликонов гликозиды, содержащиеся в растительном материале и вытяжках, подвергают ферментативному гидролизу, после чего их растворимость в воде резко уменьшается, и они выпадают в осадок, либо экстрагируют свободные агликоны этиловым эфиром или хлороформом.

Для выделения и очистки антрагликозидов и их агликонов используют экстракционные, хроматографические и химические методы. Для удаления липофильных балластных веществ из вытяжек обычно используют замену растворителя. Экстракцию сырья осуществляют 60–70% водным раствором спирта, затем из вытяжки полностью отгоняют спирт, в осадок выпадают смолы и липиды. Для отделения водорастворимых примесей водные вытяжки с антрагликозидами избирательно экстрагируют этилацетатом, бутилацетатом или их смесями со спиртами. Для выделения агликонов проводят экстракцию жидкостью жидкости диэтиловым эфиром или хлороформом.

Разделение производных антрацена на индивидуальные вещества проводят на колонках с полиамидным сорбентом. Извлечения упаривают до небольшого остатка, смешивают с частью сорбента и высушивают. Высушенный порошок наносят на колонку с полиамидом и элюируют растворителями с убывающей полярностью (водой, этиловым спиртом, хлороформом и т.д.).

Хроматографическое разделение производных антрацена зависит как от количества гидроксильных групп, так и от места их расположения в ядре. Наибольшее влияние на подвижность агликонов оказывает гидроксил у второго атома углерода.

12.7.3.1. Производство рамнила

Рамнил — сухой стандартизованный новогаленовый (суммарный очищенный) препарат из коры крушины (*Cortex Frangulae*). Содержит не менее 55% производных оксиметилантрахинона, представленных в основном гликозидом франгулином и антрахинонами франгула-эмодином и хризофанолом (рис. 12-23).

Технология рамнила основана на способности антрагликозидов к ферментативному гидролизу и различной растворимости гликозидов и их агликонов. Так, биозид глюкофрангулин хорошо растворим в воде, монозид франгулин — в спирто-водных смесях, а их агликон франгула-эмодин — в хлороформе. ТП производства рамнила состоит из следующих стадий.

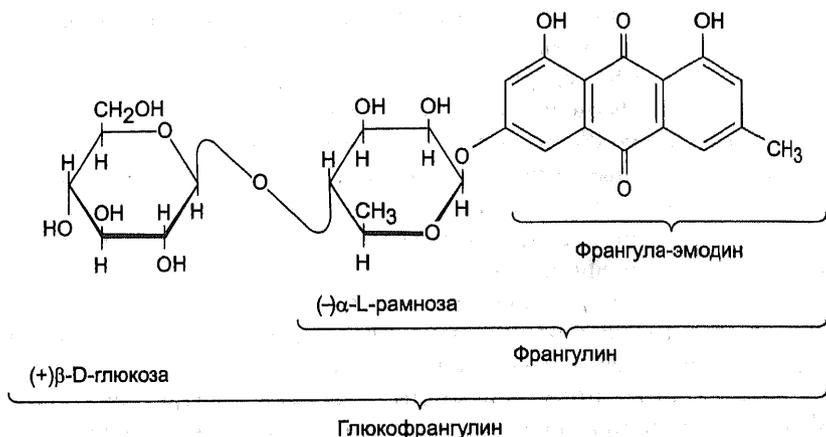


Рис. 12-23. Биологически активные вещества, содержащиеся в коре крушины.

гента, например в роторно-пульсационном аппарате. Время одного цикла экстракции — 10 мин, число циклов — 3, температура экстрагента — 20 °С.

- Ферментация. Вытяжку с антрагликозидами выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч. Под действием ферментов происходит гидролиз с отщеплением молекулы глюкозы. Агликоны не растворимы в воде и выпадают в осадок, который отделяют центрифугированием и сушат. Получают порошок с содержанием 60–65% оксиметиланхрахинонов (ОМА) и выходом 45–50% от содержания их в сырье.
- Экстракция шрота. В связи с тем, что ферментативный гидролиз происходит одновременно с первичной экстракцией растительного материала, часть агликонов остаётся в сырье. С целью повышения выхода целевого продукта шрот дополнительно экстрагируют раствором щёлочи (рН = 8–9).
- Выделение смеси ОМА. Раствор с фенолятами ОМА подкисляют хлороводородной кислотой до рН = 4–5. Образуются фенолы, не растворимые в воде и выпадающие в осадок. Из осадка сумму ОМА избирательно экстрагируют смесью хлороформа и этанола (9:1), в осадке остаются балластные вещества. Спирто-хлороформную вытяжку концентрируют и сушат в вакууме до сухого состояния. Общий выход ОМА составляет 80–85% от содержания их в сырье.

Рамнил выпускается в виде таблеток.

12.7.3.2. Производство кофранала

Кофранал содержит нативный комплекс антрагликозидов. Технология препарата разработана сотрудниками ВНИИХТЛС (ХНИХФИ). Доказано, что комплекс нативных (первичных) гликозидов (глюкофрангулин, франгулин) обладает в 5–6 раз более высокой активностью, чем агликоны гликозидов. В настоящее время препарат не выпускается отечественной химико-фармацевтической промышленностью. Однако его производство представляет интерес с технологической точки зрения, так как позволяет сохранить в готовом продукте нативный комплекс БАВ. Процесс получения кофранала состоит из следующих ТС.

- Экстракция. Измельчённую до частиц размером 0,5–1 мм кору крушины экстрагируют 70% этиловым спиртом в батарее перекляторов.

- Вакуум-выпаривание. Полученную вытяжку подвергают выпариванию до 1/5 первоначального объёма (отгоняют спирт), остаток разбавляют двойным количеством воды. Балластные липофильные вещества выпадают в осадок, а гликозиды переходят в водный раствор. Осадок отфуговывают на центрифуге.
- Экстракция жидкость-жидкость. Для удаления пигментов и агликона (в случае его образования) вытяжку подвергают однократной экстракции хлороформом в соотношении (1:3).
- Экстракция антрагликозидов. Водный раствор подвергают экстракции жидкость-жидкость смесью растворителей (этилацетат-этанол-бутанол в соотношении 100:5:45). Смесь избирательна в отношении антрагликозидов: в эфирно-спиртовой раствор переходят антрагликозиды, а полярные балластные вещества остаются в водном растворе.
- Осаждение антрагликозидов. Эфирно-спиртовой раствор упаривают до 1/5 первоначального объёма, антрагликозиды осаждают 5-кратным количеством этилового эфира. Антрагликозиды выпадают в осадок, его отфильтровывают и сушат в вакууме. Получают порошок кофранала с общим выходом приблизительно 75%.
- Выделение индивидуальных антрахинонов. Разделение гликозидов можно осуществить путём колоночной хроматографии на гранулированном полиамидном сорбенте при избирательном элюировании различными растворителями. Водный раствор кофранала пропускают через колонку с сорбентом и промывают первоначально водой. В водный раствор переходит глюкофрангулин (как более полярный антрагликозид). Франгулин (менее полярный) элюируют промыванием сорбента 30% раствором этилового спирта, франгула-эмодин элюируют промыванием колонки хлороформом.

12.7.3.3. Производство антрасеннина

Антрасеннин — сухой стандартизованный новогаленовый препарат, содержащий сумму антрагликозидов листьев сенны (кассии) [*Folia Sennae (Cassiae)*]. Производящее растение — кассия остролистная (*Cassia acutifolia Del.*) семейства бобовых. Основные действующие вещества — антрагликозиды, в основном сеннозиды А и В (стереоизомеры) (рис. 12-25). Антрасеннин содержит кальциевые соли антрагликозидов. Их содержание в препарате должно составлять 20% и более.

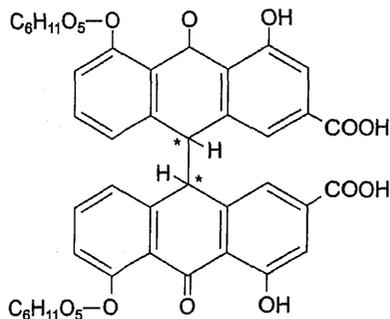


Рис. 12-25. Структурная формула сеннозида А и В.

* — асимметрический атом углерода.

Технология антрасеннина разработана сотрудниками ВИЛАРа и основана на избирательной растворимости антрагликозидов и их кальциевых солей. ТП получения антрасеннина состоит из следующих стадий.

- Подготовка сырья. Лист сенны с содержанием до 3% антрагликозидов измельчают до размеров частиц 3 мм и менее.
- Экстрагирование сырья. Измельчённый лист сенны трёхкратно экстрагируют 65% спиртом в течение 1 ч при перемешивании (соотношение сырья-экстрагент равно 1:7).
- Упаривание водно-спиртовой вытяжки производят в циркуляционном вакуум-выпарном аппарате при 40 °С до 1/10 первоначального объёма. Водный кубовый остаток отстаивают при 8–10 °С в течение 3 ч. В осадок выпадают не растворимые в воде смолы, отделяемые на центрифуге.
- Осаждение кальциевых солей антрагликозидов (рис. 12-26). К водному раствору с антрагликозидами приливают при перемешивании

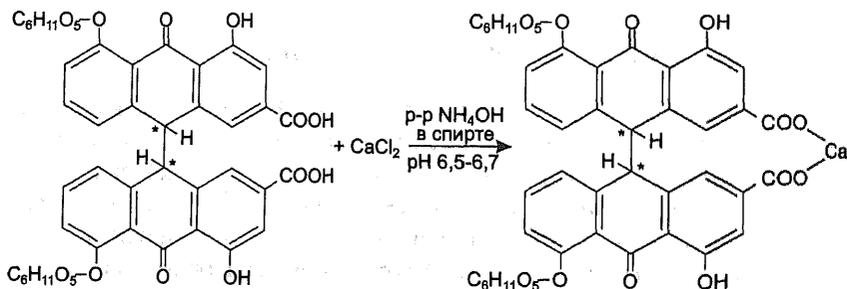


Рис. 12-26. Схема получения кальциевых солей антрагликозидов.

* — асимметрический атом углерода.

10% спиртовой раствор кальция хлорида (16:1), перемешивают 15–20 мин, затем добавляют смесь аммиака со спиртом, строго выдерживая рН смеси в пределах 6,5–6,7. (Соотношение водного раствора с антрагликозидами и спирта при осаждении должно быть 1:8.) При осаждении спиртом появляется красно-бурое окрашивание, образуется хлопьевидный осадок кальциевых солей антрагликозидов, отделяемый на центрифуге. Осадок на фильтре промывают ацетоном и сушат при 35–40 °С в вакуум-сушилке. Выход антраценнина составляет 50% от содержания антрагликозидов в сырье.

Получают порошок от светло- до тёмно-коричневого цвета, гигроскопичный, растворимый в воде. Антраценнин выпускается в таблетках по 0,07 г.

12.7.4. Методы анализа антрахинонов

Антраценпроизводные содержат группы: $C=O$, $-OH$, $-C=C-$, а также хиноидный цикл, что обуславливает следующие физико-химические свойства: слабую кислотность, способности вступать в реакции комплексообразования, присоединения, окисления, восстановления, к люминесценции и поглощению при различных длинах волн. Эти свойства положены в основу большинства методик анализа.

Для обнаружения антрахинонов в растительном материале в соответствии с ГФ XI используют реакцию со щёлочью и сублимацию антраценпроизводных.

- Реакция со щёлочью. Порошок измельчённого растительного сырья (0,5 г) кипятят несколько минут с 10 мл 10% спиртового раствора гидроксида натрия и фильтруют. После охлаждения фильтрат подкисляют разведённой хлороводородной кислотой до слабокислой реакции и добавляют 10 мл эфира. Эфирный слой окрашивается в жёлтый цвет. 5 мл эфирного извлечения взбалтывают с 5 мл раствора аммиака. Происходит окрашивание в вишнёво-красный (1,8-диоксиантрахиноны), пурпурный (1,4-диоксиантрахиноны) или фиолетовый (1,2-диоксиантрахиноны) цвет.
- Сублимация антраценпроизводных. На дно сухой пробирки помещают 0,2 г измельчённого растительного материала и осторожно нагревают, держа пробирку почти горизонтально. Температура сублимации 210 °С, длительность — 10 мин. Сублимат конденсируется на холодных участках пробирки в виде жёлтых капель или жёлтых игольчатых кристаллов. После остывания пробирки к сублимату

прибавляют 1 каплю 5% спиртового раствора гидроксида натрия, появляется ярко-красное или фиолетовое окрашивание (в зависимости от состава антраценпроизводных). Сущность реакции: содержащиеся в растительном сырье антрагликозиды при высокой температуре расщепляются с образованием свободных агликонов, одновременно производные антрацена и антранола окисляются до антрахинонов, которые возгоняются.

При анализе лекарственного растительного сырья, содержащего антраценпроизводные, используют хроматографию как на бумаге, так и в тонком слое сорбента. Применение хроматографических систем для качественной и количественной характеристики производных антрахинона обусловлено различной растворимостью и полярностью агликонов и их гликозидов в безводных органических растворителях. Для разделения антрагликозидов применяют смеси спиртов с водой (иногда с добавлением кислот), а для разделения агликонов — малополярные растворители (бензол, толуол, петролейный эфир) и их смеси со спиртами. Обнаружение антрахинонов на хроматограммах не вызывает затруднений, так как вещества интенсивно окрашены и хорошо видны при дневном свете. Для повышения чувствительности детектирования хроматограммы обрабатывают реактивами (спиртовым раствором ацетата магния, парами аммиака, водным раствором гидроксида натрия или калия, карбоната натрия).

Большинство методов количественного определения антраценпроизводных предусматривает определение суммы свободных оксиантрахинонов после предварительного гидролиза антрагликозидов. Наиболее часто используют усовершенствованный метод, предложенный Ауергоффом и основанный на извлечении агликонов при нагревании со смесью ледяной уксусной кислоты и эфира с последующей экстракцией свободных оксиантрахинонов щёлочно-аммиачным раствором (5% раствором гидроксида натрия, содержащим 2% аммиака) и фотоколориметрированием окрашенного раствора при длине волны 520–549 нм. Этот метод принят для определения антраценпроизводных в коре крушины (ГФ XI, вып. 2, с. 231–233), корнях ревеня (там же, с. 354–355), корневищах и корнях марены красильной (там же, с. 367–368). Колориметрический метод основан на реакции Борнтрегера: окисленные формы антраценпроизводных при растворении в щёлочах образуют красную окраску, а восстановленные — жёлтую. Часто применяют хроматоспектрофотометрическое определение индивидуальных антрахиноновых соединений. Высокой чув-

ствительностью обладает денситофлюориметрический метод, так как антрахиноны флюоресцируют в УФ-свете (максимум флюоресценции наблюдают при длине волны 555 нм).

12.8. Сердечные гликозиды

12.8.1. Химическое строение, классификация, свойства

К сердечным гликозидам относят соединения, агликоны которых — производные стероидной группировки — циклопентанопергидрофенантрена с ненасыщенным лактонным кольцом. К классу стероидов (производных тетрациклической системы, сочетающей фенантрен и циклопентан) относят половые гормоны, гормоны надпочечников, витамины группы D, фитостерины и др.

В основе структуры сердечных гликозидов находится полностью гидрированная фенантреновая группировка «ABC» (пергидрофенантрен) в сочетании с циклопентановой группировкой «D», различаются они характером лактонного цикла (лактоны — внутренние сложные эфиры оксикарбоновых кислот). Избирательное действие на сердце связано с наличием циклопентанопергидрофенантрена в сочетании с лактонной группировкой. В зависимости от характера ненасыщенной лактонной группировки (пятичленной или шести-членной) в положении 17 сердечные гликозиды подразделяют на карденолиды и буфадиенолиды (рис. 12-27).

Изменение активности сердечных гликозидов связано с гидролизом (кислотным и щелочным), превращением полигликозидов в моногликозиды, распадом с образованием агликона и гликона, окислением альдегидной группы в положении C₁₉ до карбоксильной (гликозиды строфантидина), изменением ориентации лактонного

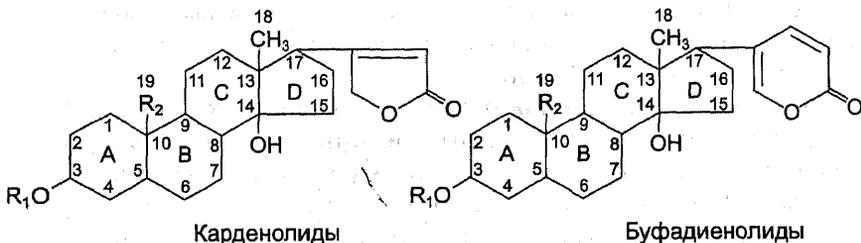


Рис. 12-27. Структурные формулы карденолидов и буфадиенолидов. R₁ — сахар; R₂ — метильная или альдегидная группы.

кольца из β - в α -положение, отщеплением гидроксильной группы в положении C_{14} , нарушением пространственной структуры молекулы. Углеводный остаток не оказывает специфического влияния на характер действия гликозидов, но повышает их растворимость и облегчает всасывание. При отщеплении сахара уменьшаются токсичность гликозидов и длительность их действия. Фармакологическое действие природных гликозидов в 5–6 раз сильнее, чем их генина, что следует учитывать в технологии изготовления препаратов (подбирать условия, препятствующие расщеплению гликозидов).

Кроме обычных сахаров, в составе гликозидов могут содержаться и специфические, например дигитоксоза, цимароза, выделяемые лишь из сердечных гликозидов. Строение этих сахаров в альдегидной форме представлено на рис. 12-28.

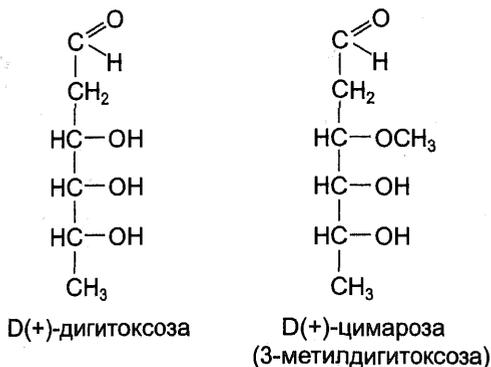


Рис. 12-28. Структурные формулы D(+)-дигитоксозы и D(+)-цимарозы (3-диметилдигитоксозы).

Свойства. В чистом виде гликозиды — кристаллические бесцветные соединения горького вкуса, умеренно растворимые в воде, хорошо — в спирте, хуже — в хлороформе, дихлорэтане, не растворимые в петролейном эфире и бензине.

В кислой среде активность гликозидов снижается вследствие их гидролиза. Сильные минеральные кислоты могут вызвать отщепление гидроксила при C_{14} , что приводит к инаktivации сердечных гликозидов. В щелочах образуются неактивные изо соединения сердечных гликозидов: сначала раскрывается лактонное кольцо, затем после ряда превращений образуются соединения с гидроксильными группами у C_{14} и ненасыщенными связями в лактонном кольце.

Гликозиды строфанта отличаются от гликозидов наперстянки тем, что агликоны содержат альдегидную группировку в положении 10 и больше гидроксильных групп, поэтому лучше растворимы в воде и практически не кумулируются.

12.8.2. Фармакологическое действие

Сердечные гликозиды оказывают избирательное кардиотоническое действие (усиливают силу сердечных сокращений). Они также удлиняют диастолу, уменьшают частоту сердечных сокращений, повышают диурез. В мышце сердца увеличивается синтез гликогена из молочной кислоты, улучшается утилизация кислорода. Лечебное действие сердечных гликозидов проявляется при сердечной недостаточности. Обладая общим механизмом действия, сердечные гликозиды различаются биологической активностью и токсичностью, всасываемостью и метаболизмом, степенью кумуляции и длительностью эффекта.

Растения, содержащие сердечные гликозиды, начали применять в народной медицине ещё до новой эры как для лечебных целей, так и в качестве ядов. Сначала растения использовали в виде растительных порошков, затем в виде настоев и настоек. В конце XIX века из растений начали получать новогаленовые препараты, а в XX веке — индивидуальные первичные и вторичные гликозиды. В медицинской практике используют галеновые препараты (настойки, экстракты), а также очищенные смеси и индивидуальные гликозиды в различных лекарственных формах (ампулах, таблетках, суппозиториях и др.).

Химическая структура сердечных гликозидов была установлена в 1915 г. немецкими химиками Виндаусом, Шмидебергом, Килиани и Крафтом. Изучением химии и технологии сердечных гликозидов занимались научные группы под руководством проф. Д.Г. Колесникова (ВНИИХТЛС), проф. Н.Г. Абубакирова (ИХЛР) и П.М. Лошкарева (ВИЛАР).

12.8.3. Качественный и количественный анализ карденолидов

Качественный анализ сердечных гликозидов проводят с использованием следующих цветных реакций.

- Реакция Либермана—Бурхардта (на наличие стероидной системы). Небольшое количество препарата растворяют в хлороформе, добавляют 10 капель уксусного ангидрида и 2–3 капли концентрированной

серной кислоты. Появляется красное окрашивание, постепенно переходящее в зелёное.

- Реакция Балье (на наличие лактонного цикла). К водному раствору препарата добавляют спиртовый раствор пикриновой кислоты и несколько капель щёлочи. Появляется оранжевое окрашивание.

Биологический метод количественного анализа сердечных гликозидов. Определение биологической активности осуществляют на лягушках (чаще), кошках или голубях. Активность, определённую на лягушках, выражают в ЛЕД, на кошках — в КЕД, на голубях — в голубиных единицах действия (ГЕД). 1 ЛЕД — минимальная доза, вызывающая остановку сердца лягушки в систоле (систола — сокращение, диастола — расслабление сердечной мышцы) в течение 1 ч после введения. 1 КЕД и 1 ГЕД — доза стандартного испытуемого препарата, вызывающего остановку сердца кошки или голубя, соответственно, из расчёта на 1 кг массы животного. Между ЛЕД, КЕД, и ГЕД имеются определённые соотношения, допускающие пересчёты.

Предварительно количественный анализ сердечных гликозидов можно осуществлять фотоколориметрическим методом, основанным на реакции Балье (ГФ X изд., с. 61).

12.8.4. Распространение сердечных гликозидов в растениях

Карденолиды содержатся во многих растениях, особенно семейств кутровых, лилейных, норичниковых, лютиковых, конопляных, крестоцветных. В мировой практике известно 45 родов растений, содержащих сердечные гликозиды. В России произрастают растения 20 родов. В растениях различных семейств часто содержатся очень близкие по строению гликозиды, различающиеся лишь природой сахара. Так, производные строфантидина (рис. 12-29, табл. 12-1) содержатся, например, в ландыше и желтушнике.

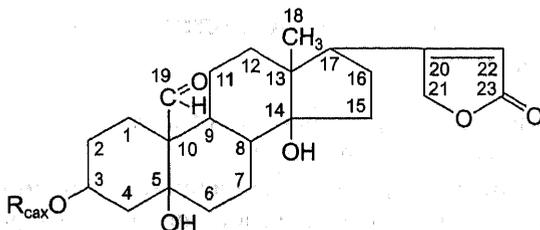


Рис. 12-29. Структурная формула строфантидина.

Таблица 12-1. Сердечные гликозиды — производные строфантина

Название гликозида	Сахар	Сырьё (семейство)
Цимарин	Цимароза	Корневища и корни кендыря коноплёвого (кутровые)
К-строфантин	Цимароза-глюкоза	Семена строфанта (кутровые)
Конваллотоксин	Рамноза	Листья ландыша (лилейные)
Конваллозид	Рамноза-глюкоза	Семена ландыша (лилейные)
Эризимин	Дигитоксоза	Трава желтушника серого (крестоцветные)
Олиторизид	Бовиноза-глюкоза	Семена джута лубяного (луковые)
К-строфантозид	Цимароза-глюкоза-глюкоза	Семена строфанта (кутровые)

Гликозиды наперстянки (семейство норичниковые) содержат в положении 10 метильный радикал и различное количество гидроксильных групп в положениях 3, 14, и др.

Буфадиинолиды содержатся в растениях рода морозника, морском луке, яде жаб.

12.8.5. Технология сердечных гликозидов

Химическая нестабильность гликозидов, большая их чувствительность к действию кислот, оснований, ферментов (гликозидаз) затрудняет их выделение в чистом виде. Для проявления действия на сердце необходимо наличие гидроксильных групп в положениях 3 и 14, а также ненасыщенного лактонного цикла в положении 17. Отщепление гидроксильной группы при C₁₄ и гидрирование двойной связи лактонного цикла приводят к потере активности. Необходимо сохранение пространственной структуры циклов (нахождение циклов А/В и С/Д в цис-положении и В/С в транс-положении). Поэтому выделение и очистка сердечных гликозидов основаны на мягких методах обработки и удаления балластных и сопутствующих веществ. Тип препаратов разных групп существенно различаются.

12.8.5.1. Производство препаратов группы адонизида

Адонизид получают из травы черногорки (горлицы весеннего). Технология препарата разработана Ф.Д. Зильберг (ВНИХФИ). Позднее предложен ряд препаратов — технологических аналогов адонизида: кендозид (получают из корней кендыря коноплевого), эризид (из травы желтушника серого), конвазид (из травы ландыша майского), диланизид (из листьев наперстянки шерстистой), дигитозид (из листьев наперстянки пурпуровой). Эти препараты могут быть фармакологическими аналогами адонизида, но в настоящее время их выпуск (кроме эризиды), не налажен.

Препараты группы адонизида относят к новогаленовым (представляют собой очищенную смесь карденолидов). Технология этой группы препаратов рассмотрена на примере адонизида.

Сырьё. В качестве сырья используют траву горлицы весеннего (черногорки, адониса весеннего) (*Herba Adonidis vernalis*). Это многолетнее травянистое растение семейства лютиковых. Сбор надземной части производят в период от начала цветения до полного осыпания плодов. Надземную часть срезают осторожно, чтобы не нарушить почки возобновления роста. Биологическая активность 1 г травы должна составлять 50–66 ЛЕД. Горлицы весенней произрастает в лесостепной и северной части степной зоны. Траву заготавливают в Сибири и Башкирии (в европейской части заросли в значительной степени уничтожены). В растении содержится смесь, включающая около 20 гликозидов (карденолидов), производных строфантина и адонитоксигенина, основной из них — адонитоксин (рис. 12-30).

ТП состоит из следующих стадий (рис. 12-31).

1. Измельчение. Траву измельчают на мельницах эксцельсиор (1) до основной массы частиц размером 3–5 мм.

2. Приготовление экстрагента (мерник 4). Экстрагентом служит раствор («универсальный извлекатель», так как имеет преимущественную ёмкость по отношению к карденолидам), состоящий из 95% хлороформа и 5% концентрированного этилового спирта (по объёму). Спирт добавляют к хлороформу для десорбции гликозидов. Хлороформ растворяет гликозиды, но не экстрагирует их из сырья.

3. Экстракция. Траву черногорки из приёмника (2) загружают в экстрактор (3) установки «Сокслет». Используют метод циркуляционной экстракции. Сначала сырьё послойно загружают, заливая экстрагентом, и настаивают 2 ч. Затем добавляют избыток экстрагента, вытяжка через сифон (8) самопроизвольно сливается в вакуум-вы-

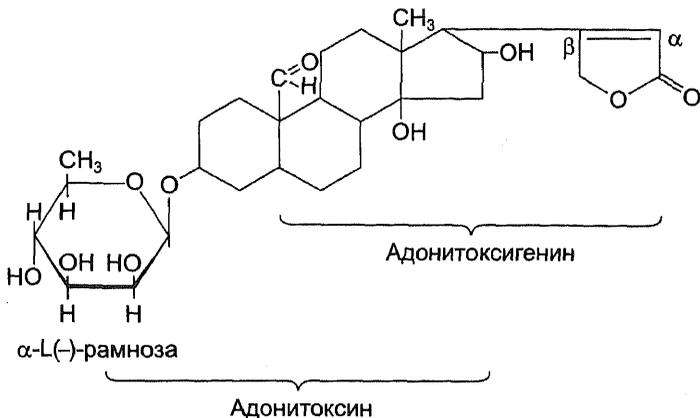


Рис. 12-30. Структурная формула адонитоксина.

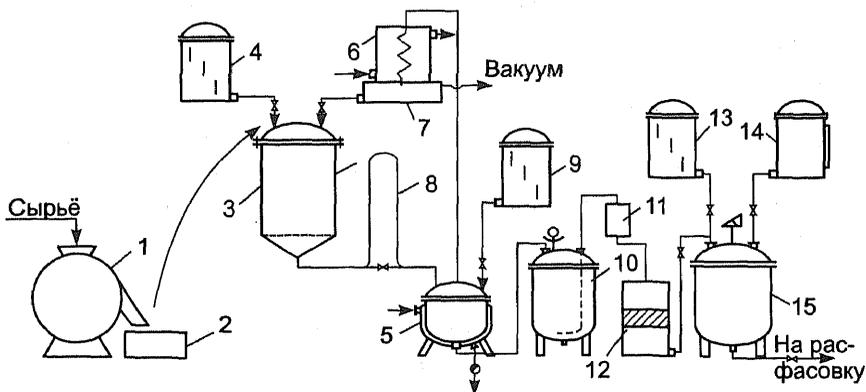


Рис. 12-31. Аппаратурная схема производства адонизида. 1 — эксцельсиор; 2 — приёмник; 3 — экстрактор; 4, 9, 13, 14 — мерники; 5 — вакуум-выпарной аппарат; 6 — холодильник; 7, 15 — сборники; 8 — сифон; 10 — отстойник; 11, 12 — фильтры.

парной аппарат (5), обогреваемый горячей водой или текучим паром. Вторичный пар конденсируется в холодильнике (6), экстрагент поступает в сборник (7) и снова подается на сырьё. Циркуляция проходит 5–6 раз (контролируют полноту экстракции гликозидов). Обычно в конденсаторе растворитель охлаждают лишь до 45–50 °С, чтобы интенсифицировать процесс экстракции и уменьшить расход охлаждающей воды. Спирто-хлороформная смесь хорошо экстрагирует сердечные гликозиды, а также хлорофилл, смолы, липиды, органические

кислоты и другие вещества. В вытяжку не переходят белки, углеводы, соли и другие водорастворимые балластные вещества.

4. Выпарка вытяжки (1-я стадия очистки). Из полученной вытяжки отгоняют растворитель до $1/3-1/4$ первоначального объёма. К концентрированному остатку добавляют приблизительно равное количество воды (из мерника 9) и в вакууме (при 500 мм рт.ст.) окончательно отгоняют хлороформ. Создание вакуума необходимо для предотвращения гидролиза и разрушения гликозидов в связи с их термоллабильностью. Таким образом осуществляют замену одного растворителя (хлороформа) другим (водой). Гликозиды переходят в водный раствор, а балластные вещества (хлорофилл, смолы, липиды и др.) выпадают в осадок. Смесь поступает в отстойник (10). Суспензию фильтруют через фильтр (11) для удаления смолообразного осадка.

- Хроматографическая адсорбция (2-я стадия очистки). Для окончательной очистки от примесей водорастворимых пигментов и органических кислот водный раствор подвергают фильтрации через слой хроматографического оксида алюминия на фильтре (12) в сборник (15).
- Стандартизация. На лягушках определяют биологическую активность полученного водного раствора и по расчёту добавляют к нему такое количество воды (мерник 13), спирта (мерник 14) и хлорэтана, чтобы активность 1 мл раствора составляла 23–27 ЛЕД, спирта содержалось 20% (объёмных), хлорэтана — 0,5%. Спирт и хлорэтан используют в качестве консервантов, если адонизид готовят для перорального применения в виде капель. Для инъекционного применения разведение концентрата осуществляют водой до активности 1 мл раствора 23–27 ЛЕД, раствор ампулируют и стерилизуют текущим паром (100 °С) в течение 30 мин.

Исследования по интенсификации производства препаратов группы адонизида, выполненные в Ленинградском химико-фармацевтическом институте доц. В.О. Кульбахом и сотрудниками, позволили заменить хлороформ хлористым метиленом, а «универсальный извлекатель» азеотропными смесями (позволяют сохранить состав экстрагента при каждой циркуляции). Хлористый метилен по сравнению с хлороформом менее полярен, температура его кипения ниже, он менее токсичный и вязкий, более дешёвый (табл. 12-2).

Азеотропные смеси позволяют сохранить состав экстрагента при каждой циркуляции, а состав «универсального извлекателя», не являющегося азеотропом, не оставался постоянным во время циркуляционной экстракции. Были использованы следующие азеотропные смеси:

Таблица 12-2. Сравнительная характеристика экстрагентов

Экстрагент	Температура кипения, °С	Диэлектрическая постоянная (ε)	Плотность (ρ), г/мл	ПДК, %	Вязкость (μ)
Хлороформ (CHCl ₃)	62–64	4,8	1,495	0,01	0,596
Хлористый метилен (CH ₂ Cl ₂)	38–40	9,1	1,335	0,05	0,449

- Азеотроп CHCl₃–спирт 95% [(88,06:11,9% (об.), 93,2:6,8% (масс.)).
- Азеотроп CH₂Cl₂–спирт 95% [94,26:5,86% (об.), 96,5:3,5% (масс.)).

Выход адонизида (по активности) при использовании азеотропных смесей выше (табл. 12-3).

Таблица 12-3. Зависимость выхода (по активности) адонизида от природы экстрагента

Экстрагент	Выход адонизида, %
«Универсальный извлекатель»	55,2
Азеотроп (CHCl ₃ –C ₂ H ₅ OH)	71,5
Азеотроп (CH ₂ Cl ₂ –C ₂ H ₅ OH)	83,8–90,35

Для экстрагирования целесообразно использовать азеотропные смеси.

Для более полного использования различных БАВ, остающихся в сырье после получения адонизида из шрота, разработан метод производства пятиатомного спирта адонита. Адонит — активный диуретик и дегидратирующее средство осмотического типа действия. В настоящее время в России его не выпускают, но его производство представляет интерес в отношении разработки безотходной технологии.

Производство адонита

Содержание адонита в отработанной траве черногорки должно быть 2% и более. Адонит — белый кристаллический порошок сладкого вкуса, растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе и эфире. Содержание его в порошке должно составлять 97% и более.

ТП состоит из следующих стадий.

- Экстрагирование. Шрот экстрагируют 95% спиртом-ректификатом (в соотношении 1:10) в экстракторе с мешалкой методом ступенчатой мацерации с перемешиванием.
- Выделение технического продукта. Спиртовую вытяжку упаривают в вакуум-выпарном аппарате до 1/100 первоначального объёма. Кубовый остаток сливают в кристаллизатор, при 2–4 °С кристаллизуется адонит. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре хлопчатобумажным метиленом, сушат и получают технический адонит.
- Очистка технического адонита. Технический адонит растворяют в воде (в соотношении 1:3) при 5–7 °С, раствор отфильтровывают от водонерастворимых примесей и подвергают очистке методом колоночной хроматографии. Используют колонку, заполненную оксидом алюминия, через которую пропускают водный раствор со скоростью 2–3 л/ч и собирают элюат. Затем колонку промывают водой (3 л/ч) в течение 3,5–4 ч до полного вымывания адонита. Водный элюат упаривают в вакуум-выпарном аппарате до сиропообразного остатка. Горячий кубовый остаток сливают в кристаллизатор и добавляют спирт-ректификат (в соотношении к остатку 1:4). В течение 2–3 ч при комнатной температуре протекает кристаллизация адонита. Остаток отфильтровывают, промывают спиртом-ректификатом и сушат. Маточники упаривают и дополнительно выделяют адонит. Общий выход адонита составляет приблизительно 70%.

12.8.5.2. Производство лантозида

Лантозид — новогаленовый препарат, получаемый из листьев наперстянки шерстистой. Метод получения препарата разработан сотрудниками ВИЛАРа (1952). Препарат содержит смесь сердечных гликозидов — ланатозидов (производных циклопентанопергидрофенантрена, преимущественно вторичной формы). В отличие от гликозидов группы строфантидина у ланатозидов в положении у C_{10} имеется метильная группа, а у C_5 отсутствует гидроксильная (рис. 12-32).

Сырьё — листья наперстянки шерстистой (*Folia Digitalis lanata*). Наперстянка шерстистая (*Digitalis lanata Ehrh.*), семейство норичниковые, — многолетнее травянистое растение, культивируемое на Северном Кавказе, Украине и в Молдавии. Биологическая активность 1 г сырья равна приблизительно 100 ЛЕД. Используют высушенные листья растений первого и второго года жизни, собранные до фазы цветения.

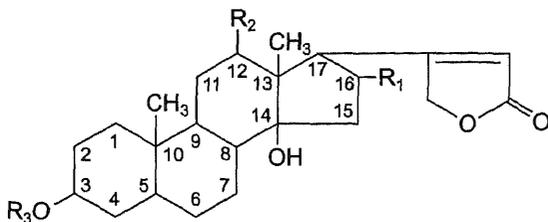


Рис. 12-32. Структурная формула ланатозидов. R_1 — H или OH; R_2 — H или OH; R_3 — сахаристая часть.

Технология. ТП представлен на процессуальной схеме (рис. 12-33), он состоит из следующих стадий.

1. Измельчение. Листья измельчают на эксцельсиоре до основной массы частиц размером 3–5 мм.

2. Экстрагирование сырья осуществляют в батарее из шести перколяторов методом противоточной периодической экстракции 24% этиловым спиртом для получения концентрированной вытяжки.

3. Первичная очистка. Для удаления балластных веществ к вытяжке добавляют 40% водный раствор ацетата свинца. В осадок выпадают свинцовые соли дубильных веществ, органических кислот и других соединений. Используют избыток раствора ацетата свинца, контролируют полноту осаждения балластных веществ. Обильный осадок отфильтровывают на фильтр-прессе, из раствора гликозидов удаляют избыток ионов свинца добавлением 30% водного раствора натрия сульфата. Осадок сульфата свинца отфильтровывают на нутч-фильтре.

4. Вторичная очистка. Водно-спиртовой маточник, содержащий карденолиды, подвергают многократной экстракции жидкость-жидкость, используя в качестве экстрагента смесь, состоящую из трёх частей хлороформа и одной части этилового спирта-ректификата. Спирт добавляют к хлороформу для увеличения коэффициента распределения карденолидов. Контролируют полноту экстракции гликозидов. Полученную хлороформно-спиртовую вытяжку обезвоживают прокалённым сульфатом натрия для удаления водорастворимых балластных веществ. Осадок кристаллогидрата отфильтровывают и растворитель отгоняют в вакуум-выпарном аппарате до сухого состояния.

5. Стандартизация. Осадок смеси гликозидов растворяют в 70% спирте этиловом до биологической активности 1 мл раствора — 10 ЛЕД. Общий выход приблизительно равен 50%.

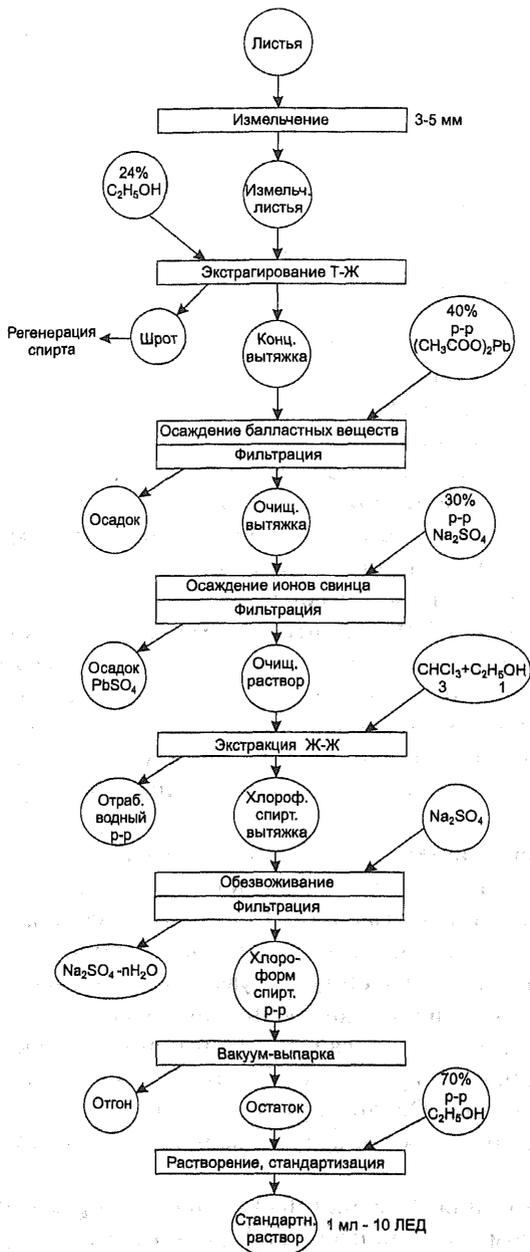


Рис. 12-33. Процессуальная схема производства лантозида.

12.8.5.3. Производство абицина

Абицин служит сырьём для получения индивидуального препарата целанида. Абицин получают из розеточных листьев первого года культуры наперстянки шерстистой (семейство норичниковые). Швейцарский ученый Шталь с сотрудниками методом экстракции свежих листьев при инактивации ферментов выделил кристаллический гениуинный (нативный) гликозид, названный им дигиланидом. Позднее было доказано, что дигиланид — изоморфная смесь, состоящая из трёх нативных гликозидов, названных дигиланидами, или ланатозидами А, В, С. Это было подтверждено гидролитическим расщеплением смеси гликозидов с образованием трёх агликонов — дигитоксигенина, гитоксигенина и дигоксигенина (гликон у всех одинаковый). Структурные формулы гликозидов наперстянки шерстистой представлены на рис. 12-34 и в табл. 12-4.

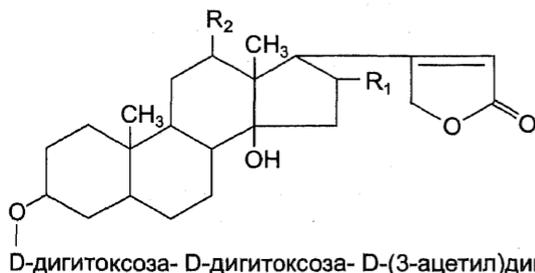


Рис. 12-34. Общая структурная формула гликозидов наперстянки шерстистой.

Таблица 12-4. Гликозиды наперстянки шерстистой

R ₁	R ₂	Название гликозида	Название агликона
H	H	Ланатозид А (дигиланид А)	Дигитоксигенин
ОН	H	Ланатозид В (дигиланид В)	Гитоксигенин
H	ОН	Ланатозид С (дигиланид С)	Дигоксигенин
ОН	ОН	Ланатозид D (дигиланид D)	Дигинагигенин

Гликозиды имеют очень близкие физико-химические свойства, разделить их удалось лишь методом противоточного распределения.

Абицин содержит смесь гениуинных гликозидов. Технология препарата разработана в ВИЛАРе.

Технология абицина. В основе производства абицина находится многостадийный процесс, проводимый в щадящем режиме.

- Экстрагирование. В аппарате с мешалкой осуществляют экстрагирование неизмельчённых розеточных листьев 90% раствором метанола. Экстрагент заливают в соотношении 1:10, экстрагирование ведут при перемешивании в течение 3 ч. Экстрагирование повторяют 2 раза. Выход на стадии составляет 88,2%.
- Вакуум-выпарка. Спиртовое извлечение упаривают в роторном вакуум-выпарном аппарате до 1/10 первоначального объёма и добавляют воду. Гликозиды переходят в водный раствор. Из раствора в вакууме окончательно отгоняют метанол до 1/20 первоначального объёма.
- Экстракция жидкость-жидкость. Водный раствор (кубовый остаток) обрабатывают равным количеством четырёххлористого углерода в аппарате с мешалкой в течение 10 мин. Обработку повторяют несколько раз для удаления липофильных балластных веществ (хлорофилла, жиров, смол, пигментов и т.д.). Выход по гликозидам составляет 86,9%. Для освобождения от водорастворимых балластных веществ водный раствор подвергают экстракции жидкость-жидкость смесью хлороформа и изопропилового спирта (3:1), в которой комплекс ланатозидов растворим лучше, чем в воде. Экстрагирование проводят несколько раз равным количеством смеси в аппарате с мешалкой в течение 20 мин. Вытяжки объединяют и упаривают в вакуум-выпарном роторном аппарате, перед окончанием отгонки добавляют воду и окончательно отгоняют органический растворитель.
- Хроматографическая очистка. Кубовый остаток в вакуум-выпарном аппарате растворяют в 50% растворе метилового спирта и пропускают через колонку с оксидом алюминия для очистки от фенольных соединений и следов пигментов. Ланатозиды остаются в спиртовом растворе, который упаривают в вакууме до 1/5 первоначального объёма (отгоняют метанол). Гликозиды переходят в водный раствор.
- Экстракция жидкость-жидкость. Водный остаток обрабатывают этилацетатом (в количестве, равном 1/2 водного раствора), гликозиды переходят в этилацетатный раствор. Экстракцию повторяют 9 раз.
- Получение фармакопейного абицина. Этилацетатный раствор гликозидов упаривают в вакуум-выпарной установке до 1/50 первоначального объёма, к остатку добавляют равное количество воды, кубовый остаток сливают в кристаллизатор и оставляют на 10 дней. Кристаллы отфильтровывают и сушат. Общий выход абицина составляет 20% его содержания в сырье. Если по каким-либо показа-

телям абицин не соответствует НТД, его перекристаллизовывают из абсолютного спирта. Выход на стадии равен 85%.

Характеристика препарата. Абицин — суммарный очищенный (новогаланеновый) препарат, содержащий 46% ланатозида А, 17% ланатозида В и 37% ланатозида С. Биологическая активность 1 г препарата равна 14 000 ЛЕД.

12.8.5.4. Производство целанида (ланатозида С)

Кристаллический гениинный гликозид целанид (ланатозид С), мало растворим в воде, медленно — в метиловом спирте (1:20), плохо — в хлороформе, гигроскопичен, хранят в склянках тёмного стекла. Температура плавления равна 245–248 °С, $[\alpha]_D^{20} = +33,4$. Структурная формула целанида представлена на рис. 12-35.

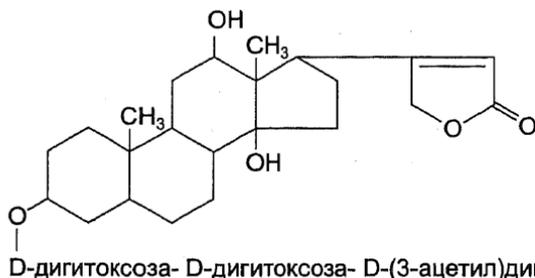


Рис. 12-35. Структурная формула целанида.

Технология. Производство индивидуального карденолида из абицина основано на методе противоточного распределения, осуществляемого в цилиндрическом аппарате Крейга и позволяющего проведение до 54 переносов (экстракций жидкость-жидкость).

Основное преимущество метода противоточного распределения перед другими методами экстракции — возможность разделения веществ с очень близкими коэффициентами распределения.

Основные условия для теоретической обработки процесса противоточного распределения — постоянство величины коэффициента распределения в течение всего процесса и отсутствие влияния одного разделяемого вещества в растворе на поведение другого.

Растворимость первичных гликозидов наперстянки шерстистой, содержащихся в абицине, приведена в табл. 12-5.

В разных странах запатентованы различные системы растворителей для разделения ланатозидов. В Швейцарии используют систему

Таблица 12-5. Растворимость ланатозидов в разных растворителях (1 г растворителя на г вещества)

Название	Количество растворителя (г), необходимое для растворения 1 г ланатозида			
	CH ₃ OH	C ₂ H ₅ OH	CHCl ₃	Вода
Ланатозид А	20 г	40 г	225 г	16000 г
Ланатозид В	20 г	40 г	500 г	10000 г
Ланатозид С	20 г	45 г	1500 г	1900 г

хлороформ-метанол-вода, в Польше — этилацетат-вода, в Чехии — дихлорэтан-хлороформ-метанол-вода. В России лучшие результаты получены при использовании системы хлороформ-дихлорэтан-метанол-вода. При этом образуются две отделяющиеся фазы: тяжёлая (хлороформно-дихлорэтан-спиртовая) и лёгкая (водно-спиртовая). Необходимо проведение двадцати переносов, чтобы добиться отделения ланатозида С от остальных гликозидов (содержится в лёгкой фазе). Водно-спиртовый раствор передают на вакуум-выпарку, остаток перекристаллизовывают из абсолютного спирта. Выход ланатозида С составляет 77% его содержания в смеси.

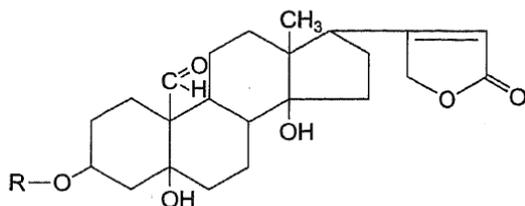
Применение. Целанид (ланатозид С) обладает большей биологической активностью, чем другие ланатозиды и гликозиды, выделяемые из листьев пурпуровой наперстянки (пурпуреагликозиды), и лучше растворим в воде. Применяют препарат при острой и хронической сердечной недостаточности.

Дигоксин получают из целанида ферментативным гидролизом, позволяющим отщепить молекулу глюкозы и ацетильную группировку. Он содержит агликон дигоксигенин и три молекулы сахара D-дигитоксозы, оказывает более быстрое, чем целанид, действие и лучше выводится из организма.

12.8.5.5. Производство строфантина-К

Препарат состоит из смеси сердечных гликозидов, производных строфантина, выделяемых из семян строфанта Комбе. В состав смеси входят монозид цимарин, биозид К-строфантин-β (25%) и триозид К-строфантозид (75%) (рис. 12-36).

Сырьё — семена строфанта (*Semina Strophanthi*). Основной промышленный вид — строфант Комбе (*Strophanthus Kombe oliv.*). Строфант — многолетняя лиана (семейство кутровые) длиной 15–20 м,



R-H-строфантиндин

R-β-D(+)-цимароза

Цимарин

R-β-D(+)-глюкоза-β-D(+)-цимароза

K-строфантин-β

R-O-α-D(-)-глюкоза-β-D(+)-глюкоза-β-D(+)-цимароза

K-строфантозид

Рис. 12-36. Структурные формулы гликозидов строфанта.

произрастает во влажных тропических лесах Восточной Африки, где и культивируется. Имеются плантации также в Индии. Биологическая активность 1 г семян превышает 2000 ЛЕД, содержание суммы гликозидов составляет приблизительно 5%. Листья растения эллиптической формы, цветки в полузонтиках с беловато-жёлтым венчиком. Плод — сложная листовка, состоящая из двух долей длиной до 1 м, семена продолговатой формы с хохолком, сплюснутые, длиной 12–15 мм, шириной 3–5 мм, зеленовато-серые.

Технология

- Измельчение. Семена измельчают на валковых дробилках до крупности основной массы частиц 0,5–0,8 мм.
- Обезжиривание семян. Семена содержат около 30% масла и являются гидрофобными, поэтому осуществляют обезжиривание семян, измельчённых и загруженных в перколятор послойно, хлороформом (удобство этого способа обезжиривания — отсутствие необходимости перегружать сырьё для проведения его экстрагирования). Сырьё настаивают 3 ч при комнатной температуре (соотношение сырья и экстрагента равно 1:10), контролируют полноту экстракции жиров. На этой стадии происходит потеря 2% гликозидов.
- Экстрагирование. После обезжиривания сырьё, не разгружая перколяторов, заливают спирто-хлороформной смесью (1:2), настаивают

вают 5 ч, затем проводят вытеснение до получения вытяжки в соотношении 1:10.

- Вакуум-выпарка. В вакууме отгоняют экстрагент, кубовый остаток растворяют в кипящей воде.
- Очистка раствора. Водный раствор дважды обрабатывают этиловым эфиром (добавляют в количестве 50% к водному раствору) для удаления смол и остатков жиров. Очищенный водный раствор нагревают для полной отгонки эфира и подвергают хроматографической очистке, пропуская через колонку с оксидом алюминия (для удаления дубильных веществ и пигментов), промывают колонку водой.
- Удаление цимарина осуществляют путём промывки водного раствора хлороформом (экстракция жидкость-жидкость) в соотношении 1:1. Хлороформ избирательно экстрагирует цимарин.
- Извлечение строфантина-К. Экстракцию водного раствора проводят спирто-хлороформной смесью (1:2) при перемешивании (экстракция жидкость-жидкость) в соотношении 1:1 повторно (контролируют полноту экстракции гликозидов). Спирт к хлороформу добавляют для увеличения растворимости гликозидов и повышения коэффициента распределения. Спирто-хлороформное извлечение обезвоживают прокалённым сульфатом натрия и фильтруют, растворитель отгоняют в вакуум-выпарном аппарате, остаток растворяют в спирте, обрабатывают расчётным количеством активного угля и раствор фильтруют. Уголь удаляет следы дубильных веществ и пигментов (потеря гликозидов 6%). Далее спирт отгоняют в вакууме, остаток сушат и измельчают. Выход строфантина-К равен 2,5% от массы сырья или 50% от содержания строфантина-К в сырье. А.С. Липковский в качестве экстрагента предложил использовать 94% водный ацетон, обладающий большей селективностью по отношению к строфантину-К, сократил количество стадий очистки, что позволило повысить выход до 70–80%.

Применение. Биологическая активность 1 г строфантина-К составляет 43 000–58 000 ЛЕД, 5800–7100 КЕД или 3827–4773 ГЕД. Препарат используют в виде 0,05% раствора для инъекций при острой сердечной недостаточности. Эффект при внутривенном введении развивается через 5–10 мин, достигает максимума через 1–1,5 ч. Строфантин-К служит стандартом для оценки эффективности других карденолидов. Первые фармакологические исследования отваров, содержащих строфантин, провёл профессор Медико-хирургической академии (Санкт-Петербург) Е.В. Пеликан (1865).

12.9. Флавоновые гликозиды

12.9.1. Общая характеристика флавоноидов

К флавоновым гликозидам относят большую группу природных фенольных жёлтых пигментов с агликонами — производными флавона (2-фенилхромона). Хромон — бензо- γ -пирон, бициклическая система, состоящая из бензольного (II) и γ -пиринового (I) циклов (рис. 12-37).

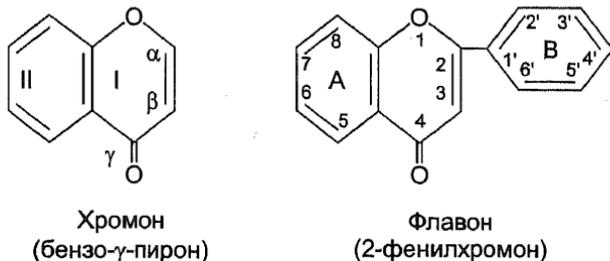


Рис. 12-37. Структурные формулы хромона и флавона.

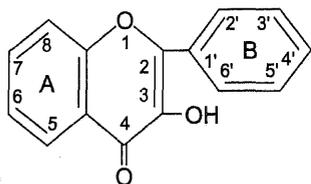
Название «флавоновые гликозиды» (от лат. *flavus* — жёлтый) дано польским химиком С. Костенецким (1895), термин «флавоноиды» впервые введён М.Н. Запрометовым (1949). Позднее к флавоноидам отнесли многочисленную группу природных фенольных красителей, объединённых общей структурой из сочетания $C_6-C_3-C_6$ углеродных единиц. В молекуле флавоноидов первое бензольное кольцо, обычно конденсированное с кислородосодержащим гетероциклом или соединённое непосредственно с пропановым фрагментом, обозначают буквой А, а боковой фенильный радикал — буквой В. Однако сочетание $C_6-C_3-C_6$ углеродных единиц присуще не только флавоноидам, но и другим группам природных веществ (антоциановым гликозидам, катехинам и др.), отличающихся от флавоноидов физическими свойствами и окраской. К флавоноидам относят соединения, в составе пропанового фрагмента которых содержится кетогруппа.

Классификация флавоноидных соединений (агликонов) зависит от степени окисления. Различают флавонолы (1), содержащие оксигруппу у атома 3 углерода, флаваноны (2) с восстановленной связью в положении 2—3 углеродных атомов в флавоне, изофлавоны (3), если фенильный радикал перемещён от второго к третьему углеродному атому, халконы (4), если кольцо I разорвано, т.е. отсутствует гетеро-

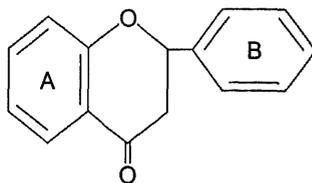
атом кислорода, и ауруны (5), содержащие вместо пиранового фурановый цикл (рис. 12-38).

Отдельные соединения (агликоны) различаются, главным образом, числом и положением гидроксильных групп, они часто содержат метоксигруппы. Различие гликозидов заключается в разной природе сахаров и их положении. Обычно сахара присоединяются к атому 3 углерода через кислород, иногда — непосредственно углеродной связью. В углеводных компонентах флавононовых гликозидов наиболее часто встречаются D-глюкоза, D-ксилоза, L-рамноза, L-арабиноза.

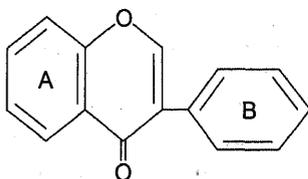
Хромон, лежащий в основе флавоноидов, и флаворин бесцветны. Жёлтая окраска появляется благодаря наличию у второго атома углерода фенильного радикала и наличию гидроксильных групп. Наиболее распространены производные флавона [выделено 19 соединений, например апигенин (5,7,4'-триоксифлаворин), лютеолин (5,7,3',4'-тет-



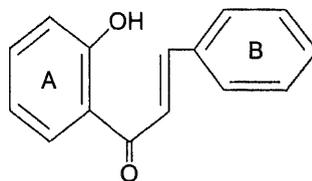
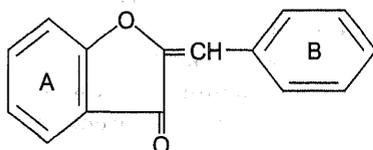
Флаворин (1)



Флаворин (2)



Изофлаворин (3)

Халкон (4)
(бензальацетофенон)

Аурон (5)

Рис. 12-38. Структурные формулы флаворина, флавонона, изофлавонона, халкона и аурана.

раоксифлавоны), кемпферол (3,5,7,4'-тетраоксифлавоны), кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоны), мирицетин (3,5,7,3',4',5'-гексаоксифлавоны)].

Флавоноиды обнаружены в растительных представителях практически всех семейств высших растений (споровых, голосемянных, покрытосемянных), а также во мхах и зелёных водорослях, папоротниках. Лишь грибы и лишайники не содержат флавоноидов.

Фармакологическое действие. Флавоноиды обладают разнообразной физиологической активностью, поэтому их называют также биофлавоноидами. Для большинства из них характерно Р-витаминное действие (повышение эластичности, снижение ломкости и проницаемости стенок капилляров). Эти свойства наиболее выражены у флавонов и флаванонов, особенно у рутина. Для проявления биологической активности необходимо наличие двух гидроксильных групп в положениях 5 и 7 ядра бензопирона и заместителя в положениях 3' и 4' фенильного радикала. Флавоноиды оказывают также спазмолитическое действие (агликоны сильнее, чем гликозиды). В сочетании с аскорбиновой кислотой флавоноиды обладают противовоспалительным действием, их назначают при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, гриппе, лучевой болезни и т.д. Выявлены антибактериальное, антивирусное, антигипоксическое, гипотензивное, желчегонное и мочегонное действия флавоноидов. Изофлавоноиды проявляют эстрогенную активность.

Свойства флавоноидов. Флавоноиды — кристаллические вещества, мало растворимы в спирте, этилацетате, не растворимы в хлороформе, дихлорэтаноле, бензоле, бензине, растворимы в разбавленных растворах едких щелочей. Флавоновые гликозиды не растворимы в холодной и растворимы в горячей воде. Плохую растворимость в холодной воде используют для очистки флавоноидов от полярных веществ растворением в горячей воде и осаждением при охлаждении (например, очистка рутина). Агликоны флавоновых гликозидов ещё хуже растворимы в воде, мало — в спирте, частично — в органических растворителях.

Флавоноиды имеют жёлтую окраску, интенсивность которой зависит от количества и положения оксигрупп в структуре флавоноидов. Сам флавоноид бесцветен, но наличие ОН-группы в положении 3 вызывает появление бледно-жёлтого цвета, а в положениях 3',4' — интенсивного жёлтого. Наличие ОН-групп в положениях 3, 3' и 4' приводит к появлению оранжевого оттенка, а в положениях 5 и 7 — незначительно влияет на интенсивность окраски. Флавоновые соединения подвер-

жены взаимным превращениям и участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в растениях. Чаще в флавоноидах содержится четыре или пять гидроксильных групп (например, у кверцетина, кемпферола), реже — одна или две (например, у 5-оксифлавона, приметина). Некоторые флавоноиды (например, кверцетегетин, мирицетин) содержат шесть оксигрупп. В боковом фенильном кольце гидроксильные группы обычно находятся в положении 3', 4' и/или 5', очень редко — 2' и 6'.

Флавоноиды обычно представлены в растениях гликозидами, метиловыми эфирами, комплексами с солями металлов. Присутствие сахаров в молекуле несколько повышает их растворимость в клеточном соке, на растворимость часто влияет наличие ПАВ (например, сапонинов) в клеточном соке. Сахаристая часть молекулы чаще представлена гексозами (D-глюкозой, D-галактозой), реже — пентозами (L-рамнозой, L-арабинозой, D-ксилозой). Флавоновые гликозиды часто являются биозидами, димонозидами и триозидами или биозидомонозидами. Иногда остатки сахаров находятся в разных положениях (например, у кампферол-3-рамно-4'-арабинозида). Кроме обычных флавоноидных O-гликозидов, обнаружены C-гликозиды (гликофлавоноиды), у которых углеводный компонент связан с агликоном углеродной связью (например, витексин, ориентин). Иногда в составе флавоновых гликозидов присутствуют ацилированные соединения. Сахаристая часть у флавонолов обычно присоединяется в положениях 3, 7 и/или 4'. При наличии сахара в двух положениях соединения называют дигликозидами. Сахара обычно соединены с агликонами β -, иногда α -связью. Все флавоновые гликозиды — оптически активные вещества.

12.9.2. Общая технология флавоновых гликозидов

Методы выделения и очистки флавоновых гликозидов основаны на их специфических свойствах, в основном на растворимости.

Экстракцию гликозидов осуществляют обычно концентрированным этиловым спиртом или кипящей водой, так как флавоновые гликозиды относительно термостабильны. Очистку их проводят путём замены одного растворителя другим (спирта нагретой водой), экстракцией жидкости жидкостью (в качестве экстрагента наиболее часто применяют этилацетат или его смесь со спиртом), а также колоночной хроматографией на полиамидном сорбенте с избирательным элюированием сопутствующих и действующих веществ.

12.9.2.1. Производство фламина

Фламин содержит смесь флавоноидов.

Сырьё — цветки бессмертника песчаного (*Flores Helichrysi arenarii*). Бессмертник песчаный [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.] — многолетнее травянистое растение семейства сложноцветных высотой 15–30 см. Всё растение беловато-войлочнoопушённое, цветочные корзинки жёлтые, собраны в щитковидные соцветия. Растение цветёт с конца июня до сентября. Собирают не вполне распустившиеся щитки. Растение встречается в степях на песчаных почвах, по солнечным склонам, широко распространено в степных районах Европейской части России, Предкавказья, Средней Азии и Южной Сибири. В западных районах России иногда произрастает в лесостепной и лесной зонах (в сухих сосновых борах).

Химический состав. В цветках бессмертника содержатся флавоновые гликозиды, относящиеся к флавонам, флавонолам, флаванонам, халконам, а также стерины, эфирные масла, смолы, фенольные соединения. В смеси флавоноидов обнаружены кемпферол, апигенин, салипурнозид, изосалипурнозид и другие вещества.

Применение. Фламин оказывает желчегонное и противовоспалительное действия, назначают при холецистите, холангите. Выпускают в таблетках по 0,05 г.

Технология. ТП выделения и очистки флавоноидов состоит из следующих стадий (рис. 12-39).

1. Экстракция. Грубо измельчённые (или не измельчённые) цветки бессмертника песчаного экстрагируют 50% этиловым спиртом методом противоточной экстракции в батарее из шести перколяторов. Загруженное в головной экстрактор сырьё настаивают 5 ч, затем вытяжку сливают со скоростью 1/5 полезного объёма экстрактора в час.

2. Выпарка. Выпарку осуществляют в вакууме на роторном испарителе до 1/5 первоначального объёма, что приводит к отгонке этилового спирта и получению концентрированного водного остатка. В результате выпарки происходит замена растворителя (50% спирта водой), в результате балластные вещества (смолы, фитостерины) отделяются от флавоноидов [балластные вещества не растворимы в воде, а флавоноиды растворимы в тёплой (55–60 °С) воде].

3. Фильтрация. Тёплый раствор отфильтровывают через обогреваемый нутч-фильтр и освобождают от осадка неполярных балластных веществ.

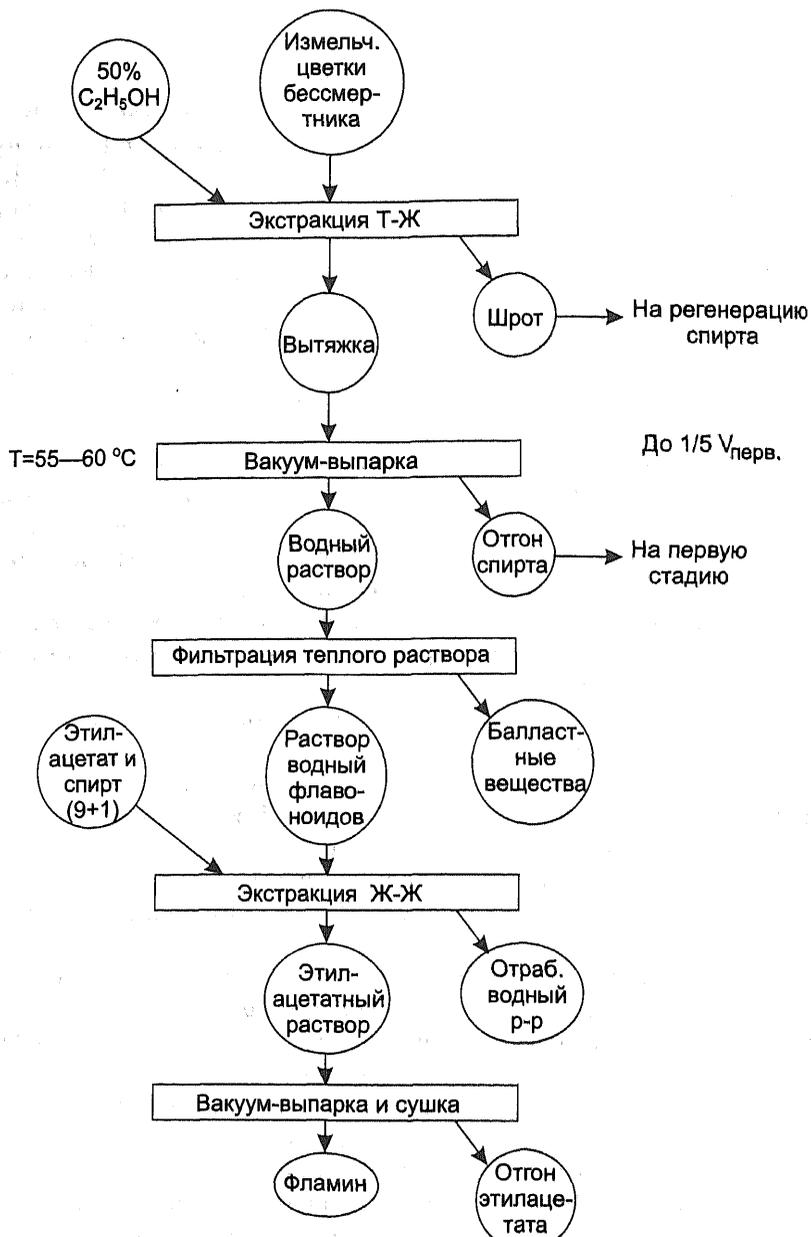


Рис. 12-39. Процессуальная схема производства фламина.

4. Экстракция жидкость-жидкость. Предварительно готовят экстрагент — смесь этилацетата и спирта в соотношении 9:1. Спирт увеличивает растворимость флавоноидов в этилацетате, поэтому увеличивается коэффициент распределения при сочетании фаз вода-этилацетат. Ранее процесс экстрагирования осуществляли в аппарате с мешалкой при перемешивании в течение 5–10 мин и последующем отстаивании в течение 2 ч, проводили 6–7 экстракций. Экспериментально показано, что для проведения процесса жидкостной экстракции целесообразно использование непрерывно действующего противоточного насадочного горизонтального экстрактора Гончаренко. При использовании секционного экстрактора Гончаренко (длина 4,7 м, диаметр 0,2 м) время экстракции сокращается в 4 раза, выход гликозидов достигает 95%. Этилацетатные извлечения отстаивают, тщательно отделяя водный слой.

5. Выпарка. На роторной плёночной установке в вакууме отгоняют этилацетат до получения густого остатка, который передают в таблетный цех (если таблетки фламина изготавливают на этом же предприятии) или на сушку.

6. Сушка. Густой остаток сушат в полочной вакуум-сушилке до остаточной влажности не выше 5%. Сухой порошок фламина можно получить и на роторном плёночном вакуум-выпарном аппарате при использовании роторов с шарнирно закреплёнными лопастями (скребками). Сухую массу измельчают до получения однородного порошка фламина.

Фламин представляет собой жёлтый негигроскопичный порошок с содержанием флавоноидов 95% и более, со слабым специфическим запахом и горьким вкусом. Фламин растворим в 50% и 96% этиловом спирте, плохо растворим в воде, практически не растворим в хлороформе, бензоле и дихлорэтане.

Общий выход препарата составляет приблизительно 70% от содержания флавоноидов в сырье. Количественное определение флавоноидов в сырье осуществляют массометрическим методом, применяя вышеизложенную очистку флавоноидов.

Совершенствование технологии может обеспечить комплексное использование сырья для получения фламина и сухого экстракта бессмертника, содержащего полисахариды. Для этого цветки бессмертника экстрагируют кипящей водой, к охлаждённой вытяжке добавляют расчётное количество спирта-ректификата. Осадок, содержащий полисахариды, используют для получения экстракта, а раствор — для получения фламина.

12.9.2.2. Производство ликвиритона

Ликвиритон — новогаленовый препарат, содержащий смесь флавоновых гликозидов солодки.

Сырьё — корень солодки, или лакричника (*Radix Liquiritiae*, или *Radix Glycyrrhizae*).

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra L.*) и солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*) — многолетние травянистые растения высотой до 2 м с мощной корневой системой (корни длиной 1–2 м, разветвлённые). Цветки собраны в бледно-фиолетовые кисти. Растения произрастают большими зарослями в солонцеватых степях и по берегам степных рек, на песках (нижнее течение Дона, Волги, побережье Азовского моря, Северный Кавказ, Средняя Азия). Основные районы заготовки сырья — бассейн Амударьи, Дагестан, Туркменистан. Заготовку корней ведут с мая по октябрь.

Химический состав. В солодковом корне содержатся сапонины (глицирризин), которых должно быть не менее 6% от воздушно-сухой массы, флавоноиды (не менее 5,3%), пектиновые вещества, углеводы и крахмал. Флавоноиды впервые выделены из солодкового корня японскими учёными. Отечественными исследователями методом хроматографии в корне солодки определено приблизительно 27 флавоноидов, 6 из них выделено в чистом виде.

Применение. Ликвиритон — противовоспалительное, спазмолитическое и антацидное средство, применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрите.

Технология. ТП разработан ХНИХФИ (ВНИИХТЛС) и состоит из следующих стадий.

1. Измельчение сырья. Высушенные корни солодки измельчают до 1–2 мм.

2. Экстрагирование. В качестве экстрагента используют 95% спирт-ректификат. Экстрагирование осуществляют методом ступенчатой мацерации (четырёхкратная экстракция при настаивании 12 ч). Лучшим экстрагентом служит 70% этиловый спирт, но он экстрагирует большее количество балластных веществ.

3. Вакуум-выпарка. Спиртовую вытяжку упаривают в вакууме до получения сухого остатка.

4. Обработка горячей водой. Кубовый остаток обрабатывают несколько раз горячей водой для извлечения флавоноидов.

5. Хроматографическая адсорбция. Для очистки и разделения флавоноидов используют метод колоночной хроматографии на гранули-

рованном полиамидном сорбенте, относящемся, как активированный уголь, к неполярным сорбентам. Полиамид наиболее удобен для разделения флавоноидов, обладает большой сорбционной ёмкостью, высокой разделительной способностью и химической инертностью. Флавоноиды из водной вытяжки адсорбируются на полиамиде, а балластные вещества (аминокислоты, углеводы и минеральные соли) проходят через сорбент и из водного раствора практически не адсорбируются.

6. Разделение флавоноидов. Сорбент сначала промывают водой для удаления полярных веществ (до отрицательной пробы на сухой остаток). Десорбцию флавоноидов осуществляют 20% этиловым спиртом, имеющим более низкую полярность, чем вода, и избирательно элюирующим флавоноиды.

7. Вакуум-упарка, сушка, измельчение. Элюат упаривают в вакууме (600–650 мм рт.ст.) при 70–80 °С до сухого состояния. Остаток измельчают.

Выход препарата, по данным ХНИХФИ (ВНИИХТЛС), составляет 0,7% от загруженного сырья. Выход в процентах от количества флавоноидов, содержащихся в сырье, рассчитать трудно, так как не весь их комплекс входит в состав ликвиритона.

Ликуразид получают одновременно с ликвиритонем по изложенной выше технологии. Это индивидуальный флавоновый гликозид группы халконов, содержащий в структуре две молекулы сахара (биозид). Химическая структура ликуразида представлена на рис. 12-40.

Апиоза — редкий сахар, имеющий изоструктуру (рис. 12-41).

Десорбцию ликуразида с полиамидного сорбента осуществляют 50% этиловым спиртом (ликуразид менее полярный, чем флаваноны и флавонолы). Элюат упаривают в вакууме до получения водного

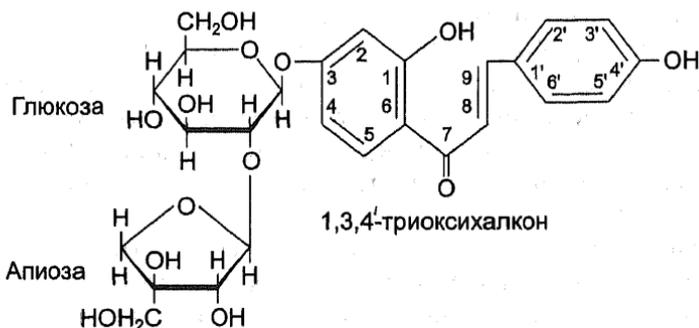


Рис. 12-40. Структурная формула ликуразида.

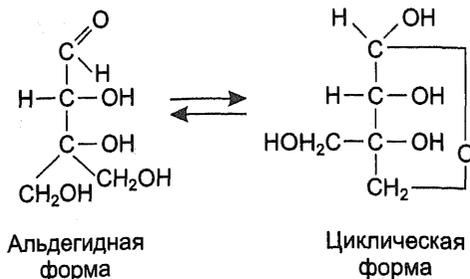


Рис. 12-41. Структурная формула апинозы.

остатка, который охлаждают и разбавляют равным количеством воды (ликуразид плохо растворим в холодной воде и выпадает в осадок). Для получения фармакопейного продукта ликуразид перекристаллизовывают из 96% этилового спирта. Ликуразид — жёлтый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, растворим в спирте, не растворим в хлороформе и бензоле. Он обладает противовоспалительным и спазмолитическим действиями, входит в состав гранул флакарбина (комплексного противоязвенного препарата, содержащего равные количества ликуразида и кварцетина).

Процессуальная схема производства ликвиритона и ликуразида приведена на рис. 12-42.

12.9.2.3. Производство рутина

Рутин — кристаллический порошок жёлтого цвета, практически не растворим в холодной и растворим в горячей воде, мало растворим в 95% этиловом спирте и этилацетате, практически не растворим в эфире, хлороформе, ацетоне, бензоле, растворим в разбавленных водных растворах едких щёлочей. Температура плавления (с разложением) равна 193—194 °С. Растворы (0,002%) имеют максимумы поглощения при длинах волн 259 нм и 363,2 нм. Количественное определение проводят спектрофотометрическим методом при длине волны 363,2 нм. Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) равен 325,5 (в абсолютном спирте). Химическая структура рутина представлена на рис. 12-43.

Сырьё. Рутин в большом количестве содержится в боярышнике (семейство розоцветные), шиповнике (семейство розоцветные), бессмертнике песчаном (семейство сложноцветные), цветках софоры японской (семейство бобовые), гречихе посевной (семейство гречишные),

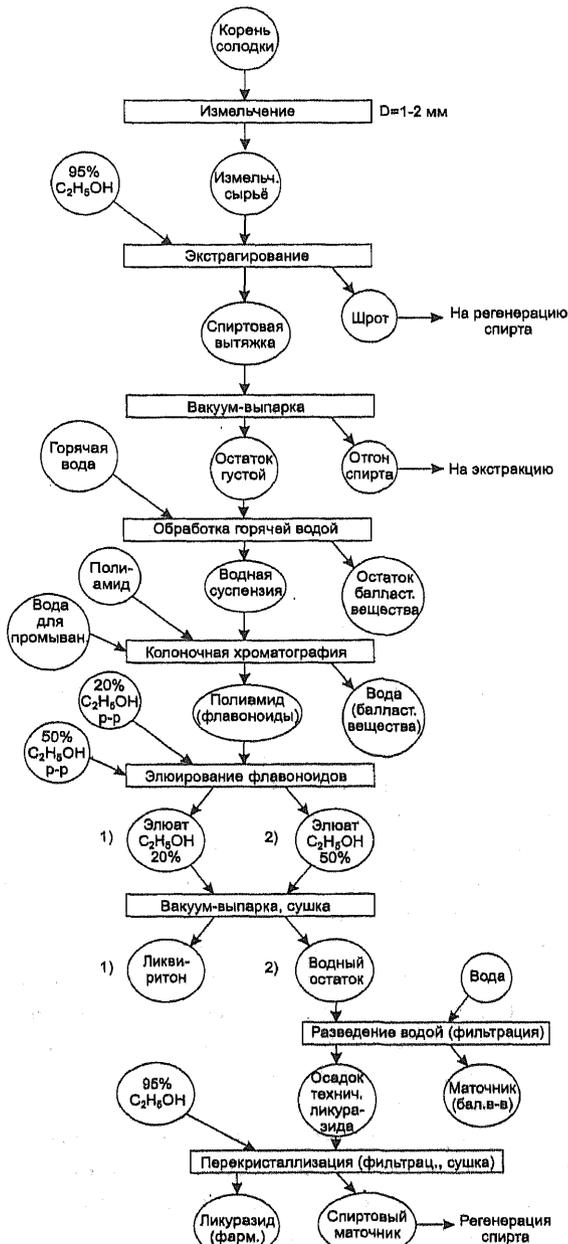


Рис. 12-42. Процессуальная схема производства ликвиритона и ликуризида.

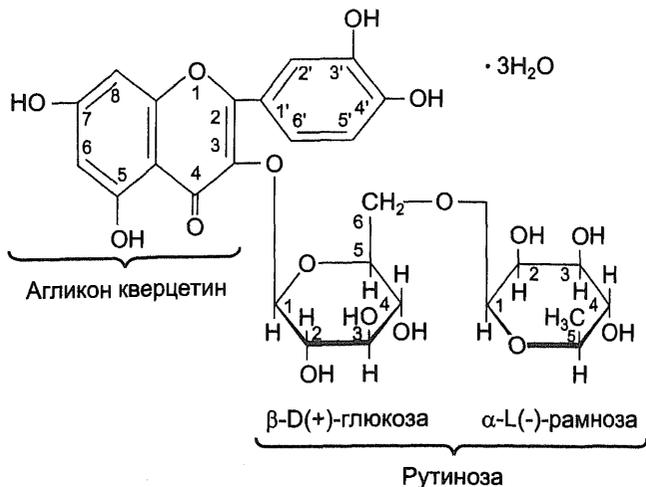


Рис. 12-43. Структурная формула рутина.

траве пустырника (семейство губоцветные) и других растениях. Промышленным сырьём для выделения рутина в ряде стран служат цветки софоры японской и трава гречихи посевной. С 1943 г. рутин в СССР получали из зелёной массы гречихи посевной (*Fagopyrum sagittatum Gilib.*), где его содержание равно 2–6%. С 1957 г. рутин получают из бутонов софоры японской (*Sophora japonica L.*). Это крупное дерево, листопадное, с раскидистой кроной. Цветки мелкие, жёлтые, мотыльковые, в крупных метёлках. Родина софоры японской — Китай и Япония, в России её культивируют в южных районах как декоративное растение. Содержание рутина в бутонах равно 17–20% и более. Впервые рутин выделен Вейссом (1842) из листьев руты душистой (отсюда и произошло название).

Применение. Рутин выпускают в таблетках в сочетании с аскорбиновой кислотой (аскорутин), он также входит в состав многих поливитаминных таблеток. Рутин применяют при заболеваниях, сопровождающихся хрупкостью и повышенной проницаемостью сосудов, кроме того, он улучшает усвояемость витамина С.

Технология. В мировой практике используют различные ТП, включающие очистку, основанную на использовании различных органических растворителей и молекулярных сорбентов. Окончательная очистка рутина во всех случаях предусматривает перекристаллизацию из воды. Ниже представлены два ТП: внедрённый на Таллинском химико-фармацевтическом заводе при выделении ру-

тина из зелёной массы гречихи посевной и на Ташкентском химико-фармацевтическом заводе при выделении рутина из бутонов софоры японской.

1. Выделение рутина из зелёной массы гречихи. Производство основано на видоизменённом методе Шаро. ТП состоит из следующих стадий.

- Измельчение. Сырьё измельчают до размеров 3–5 мм.
- Экстракция. Измельчённое сырьё экстрагируют 70% этиловым спиртом в батарее из 6–8 перколяторов с рубашками методом противотока при нагревании экстрагента до 80 °С. Спиртовую вытяжку получают из головного перколятора в соотношении 1:3 или 1:3,5 (вытяжка равна 300–350% от массы сырья). Из шрота хвостового экстракта при нагревании регенерируют спирт.
- Вакуум-выпарка. В вакуум-выпарном аппарате при атмосферном давлении, затем в вакууме при 80 °С отгоняют спирт до получения остатка, составляющего 25% первоначального объёма. Спирт, как более летучий компонент, отгоняется, водный остаток остаётся.
- Кристаллизация. При охлаждении водного остатка до 10–15 °С образуется осадок, содержащий рутин и балластные вещества (например, хлорофилл, смолы, фитостерины). Осадок отфильтровывают, а маточник, содержащий балластные вещества, сливают в канализацию.
- Вакуум-сушка. Для удаления остатков влаги осадок сушат в полочной вакуум-сушилке до остаточной влаги, не превышающей 5%.
- Экстракция балластных веществ. Высушенный экстракт обрабатывают дихлорэтаном в реакторе с рубашкой, обратным холодильником и мешалкой при нагревании или путём циркуляционной экстракции в аппарате «Сокслет». В результате из осадка удаляют основную массу балластных веществ и получают рутин-сырец.
- Перекристаллизация рутина. Рутин-сырец перекристаллизовывают из воды. Для этого осадок заливают водой и смесь разогревают пропусканием «острого» пара. Горячий раствор фильтруют через обогреваемый друк-фильтр и сливают в кристаллизатор, где охлаждают до 15 °С. Рутин выпадает в осадок, который отделяют на нутч-фильтре и передают на повторную перекристаллизацию из воды. После двойной перекристаллизации проводят дополнительную очистку растворением рутина в 98% этиловом спирте при нагревании, спиртовый раствор фильтруют (освобождают от примесей

углеводов и других полярных веществ), часть спирта отгоняют, затем добавляют воду и окончательно отгоняют спирт. Водный раствор сливают в кристаллизатор и при охлаждении до 15 °С из него выпадает в осадок рутин, который отфильтровывают на нутч-филт্রে, промывают ацетоном и сушат в вакуум-сушильном шкафу до содержания влаги не более 9%. Кристаллизуется рутин в виде кристаллогидрата. Общий выход рутина составляет приблизительно 58%. (Расходная норма: на 1 кг рутина — 85 кг травы гречихи.)

2. Выделение рутина из бутонов софоры японской. Метод основан на первичной водной экстракции и последующей очистке. Этот метод по сравнению с первым удобнее с точки зрения техники безопасности, проще и экономичнее. ТП состоит из следующих стадий.

- Экстракция. Измельчённые бутоны цветков софоры японской экстрагируют водой при кипячении в реакторе с рубашкой и обратным холодильником в течение 1,5 ч (на 20 кг цветков заливают 450 л воды). Полученную насыщенную вытяжку фильтруют через обогреваемый нутч-филтър. В первое извлечение переходит 80–85% рутин. Вытяжку сливают в кристаллизатор, где охлаждают до 5–8 °С в течение 24 ч. Выпадают микрокристаллы рутина, которые центрифугируют и получают рутин-сырец. Оставшееся после первой экстракции сырьё повторно последовательно четыре раза экстрагируют в реакторе кипящей водой: каждый раз заливают 200 л воды (соотношение 1:10) и кипятят в течение 1 ч. Извлечения фильтруют через обогреваемый нутч-филтър и заливают отдельно от первой вытяжки в кристаллизатор, где охлаждают до 6–8 °С в течение 24 ч. Выпавший рутин отфуговывают. Маточные растворы используют для повторной экстракции свежего сырья.
- Перекристаллизация рутина-сырца. Объединённый рутин-сырец (5 кг) растворяют в 150 л 95% спирта и нагревают до полного растворения в реакторе. Раствор отфильтровывают от балластных веществ (углеводов, солей и др.). Затем в вакуум-выпарном аппарате отгоняют 80 л спирта, добавляют 50 л воды и продолжают отгонять спирт. Оставшуюся густую массу сливают в кристаллизатор, где охлаждают до 5 °С в течение 24 ч и центрифугируют.
- Очистка рутина. Отфильтрованный рутин помещают в кристаллизатор и обрабатывают ацетоном для удаления примесей. Смесь рутина с ацетоном снова центрифугируют и полученный чистый ру-

тин высушивают в вакуум-сушилке при 60–70 °С до остаточной влаги 7–8%. Выход чистого рутина приблизительно составляет 70% от содержания в сырье (12% от загруженного сырья).

Интенсификация производства рутина

• Экстрагирование. На основании использования метода математического планирования эксперимента Бокса—Уилсона выбран оптимальный режим экстракции цветков софоры японской. В связи с зависимостью растворимости рутина в воде от температуры предложен режим экстрагирования, представленный в табл. 12-6. В производственных условиях процесс экстрагирования проводят следующим образом: 120 кг бутонов цветков софоры японской экстрагируют в реакторе 1000 л горячей воды при давлении 1,8 атм и температуре 130 °С с добавлением 0,3 кг гидросульфита натрия (как антиоксиданта), общий гидромодуль составляет 1:25, общее время экстракции — 2 ч, т.е. производительность экстракционной установки увеличена вдвое, выход на стадии экстракции — на 10% (равен 95%).

Таблица 12-6. Режим экстрагирования рутина

Экстракция	Соотношение сырья и растворителя	Температура, °С	Давление, атм	Время экстракции, мин
Первая	1:8,33	130	1,8	60
Вторая	1:8,33	130	1,8	30
Третья	1:8,33	130	1,8	30

• Перекристаллизация. При перекристаллизации 96% спирт заменён на 85%, в результате снижены расход спирта (с 3340 л до 2800 л на 1 т рутина) и соотношение технического рутина и спирта. 42 кг технического рутина заливают в реакторе 1300 л 85% спирта, нагревают до растворения рутина, фильтруют и загружают в выпарной аппарат, где упаривают раствор до 1/5 первоначального объёма, затем заливают 400 л (1:10 по отношению к рутину) воды, рН смеси доводят до 7 и окончательно отгоняют спирт, а кубовый остаток сливают в кристаллизатор, где охлаждают до 18–20 °С, кристаллизуют в течение 20 мин, суспензию подают на фильтрацию. Маточник направляют для выделения кверцетина. Исключена промывка рутина ацетоном. Рутин промывают 100 л 90% спирта, промывной спирт используют в ТП. Общий выход рутина составляет до 75–77%.

12.9.2.4. Разработка безотходной технологии рутина и кверцетина

При производстве рутина ранее получали следующие отходы: на стадии экстракции бутонов софоры японской — шрот, на стадии выделения рутина из охлаждённой вытяжки — водный маточный раствор после фильтрации, после перекристаллизации технического рутина — маточник, кубовый остаток после регенерации спирта из промывного спирта.

- Отработанный шрот вывозили на свалку, маточник и кубовый остаток сбрасывали в канализацию. Количество отработанного шрота в год составляло приблизительно 470–500 т. Влажный шрот содержит влагу (86%), сухой остаток — протеин (30,5%), жир (3,5%), клетчатку (26%), золу (6%), рутин (0,5%) и не содержит токсических веществ.
- В водном маточнике содержится 0,1% рутина, т.е. приблизительно 15% от его содержания в сырье, так как объём маточников большой (гидромодуль 1:25), и вытяжку в настоящее время охлаждают до 18–20 °С. Соотношение рутина к примесям составляет примерно 1:13, поэтому перекристаллизацией его выделить из сухого остатка невозможно. Для сорбционного выделения рутина из маточников использовали различные иониты и полиамидный сорбент. Лучшие результаты получены при сорбции на полиамидном сорбенте и избирательном элюировании рутина метиловым или этиловым спиртом. При использовании полиамидного сорбента можно выделить 67% рутина, находящегося в маточнике. Ориентировочные расчёты свидетельствуют о целесообразности этого метода выделения рутина.
- В кубовом остатке (2 кг) после отгонки спирта из промывных фракций содержится 31,8% рутина, 12,5% кверцетина и балластные вещества, поэтому его целесообразно использовать для получения кверцетина.

Разработка метода получения кверцетина из отходов производства рутина

Кверцетин также обладает Р-витаминной активностью и разрешён для медицинского применения. Кверцетин относительно хорошо растворим в ацетоне (1:10), н-бутиловом спирте (1:20) и пропиловом спирте (1:25). Лучший растворитель для рутина — 60% этиловый спирт.

Кубовый остаток загружают в реактор с рубашкой и заливают 2% раствором хлороводородной кислоты при перемешивании, нагревают до кипения, проводят гидролиз рутина в течение 45 мин, затем реакцию массу охлаждают до 20 °С. Осадок отделяют на центрифуге и промывают водой до нейтральной реакции воды.

Процессуальная схема выделения рутина из бутонов софоры японской представлена на рис. 12-44.

Влажный осадок переносят в реактор, куда заливают ацетон в соотношении 1:3 к осадку, затем воду (1:1) и этилацетат (1:6). Содержимое реактора перемешивают 15 мин, смесь отстаивают 1,5–2 ч, затем водный слой сливают, а эфирный слой (содержит кверцетин) фильтруют и упаривают. После отгонки 80–85% эфира в выпарной аппарат заливают 5 л воды и эфир отгоняют полностью. Водную суспензию кверцетина охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают и высушивают. Выход кверцетина равен 40,6% от содержания в маточниках и 46,4% от содержания в кубовом остатке, полученном после отгонки спирта из использованных для промывки фракций спирта.

Себестоимость рутина. Метод выделения рутина из различного сырья и применяемые растворители в значительной степени влияют на его себестоимость. Так, себестоимость рутина, выделяемого из травы гречихи по рассмотренной ранее технологии, была равна 425 руб. за 1 кг (в ценах 1985 г.).

Щёлковский витаминный комбинат проводил выделение рутина из бутонов софоры японской при использовании для первичной экстракции сырья изопропилового спирта (аналогичную технологию используют в США), себестоимость рутина была снижена в 7 раз.

На Ташкентском ХФЗ используют ТП, основанный на первичной экстракции цветков софоры японской кипящей водой и изложенном выше методе очистки. Себестоимость рутина по указанной технологии снижена в 15 раз.

12.10. Производство келлина

Келлин впервые был выделен египетским химиком Мустафи (1879). Химическая структура келлина представлена на рис. 12-45. Это белый или желтоватый кристаллический порошок (температура плавления 151–153 °С), без запаха, горького вкуса, очень мало растворим в воде и эфире, мало — в 95% спирте, легко — в хлороформе и разведённых минеральных кислотах.

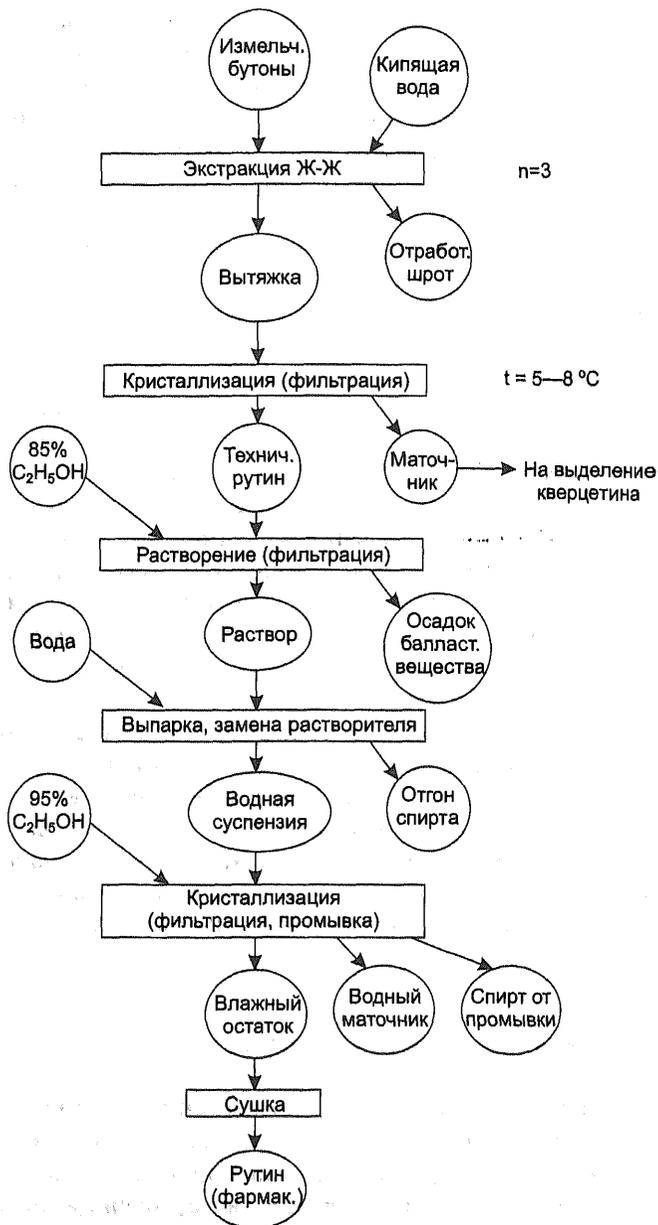


Рис. 12-44. Процессуальная схема выделения рутина из бутонов софоры японской.

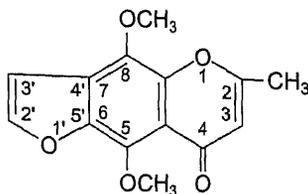


Рис. 12-45. Структурная формула келлина [2-метил-5,8-диметоксифуоро(4',5'-6,7) хромона].

Сырьё. Ранее келлин выделяли из плодов амми зубной (*Fructus Ammi visnagae*), в настоящее время используют надземную часть растения (*Herba Ammi visnagae*). Амми зубная (семейство зонтичные) — двулетнее травянистое растение до 1 м высотой, соцветие — зонтик, цветки мелкие, белые, произрастает в Закавказье по сухим склонам (редкий сорняк). Промышленные плантации растения созданы на Украине, Северном Кавказе и в Молдавии. В плодах келлин содержится в оболочке в количестве 0,5–2,5%, в надземной части растения почти такое же количество хромонов.

Применение. Келлин расширяет коронарные сосуды, оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы органов брюшной полости, бронхов, а также седативное действие. Келлин применяют при стенокардии, бронхиальной астме, спазмах кишечника и желудка.

Технология. Химиками Шпетом и Губером разработан метод выделения келлина, основанный на экстракции измельчённых плодов этиловым эфиром, разбавлении остатка после отгонки эфира петролейным эфиром и осаждении келлина (в петролейном эфире он не растворим). Для очистки процесс растворения в этиловом эфире, упарки и осаждения петролейным эфиром повторяют. Далее осадок обрабатывают (экстрагируют) горячим хлороформом, хлороформную вытяжку сгущают, охлаждают в течение 4 ч, отфильтровывают келлин, сушат и перекристаллизовывают из метилового спирта. Выход равен 0,38% от массы плодов. Недостаток технологии — использование на стадии экстрагирования сырья больших количеств огне- и взрывоопасного этилового эфира.

Другой метод выделения и очистки келлина разработан ХНИХФИ (ВНИИХТЛС). Плоды не измельчают (келлин содержится в оболочке), что препятствует поступлению в вытяжку балластных веществ из внутренних частей плодов. Процессуальная схема производства келлина представлена на рис. 12-46.

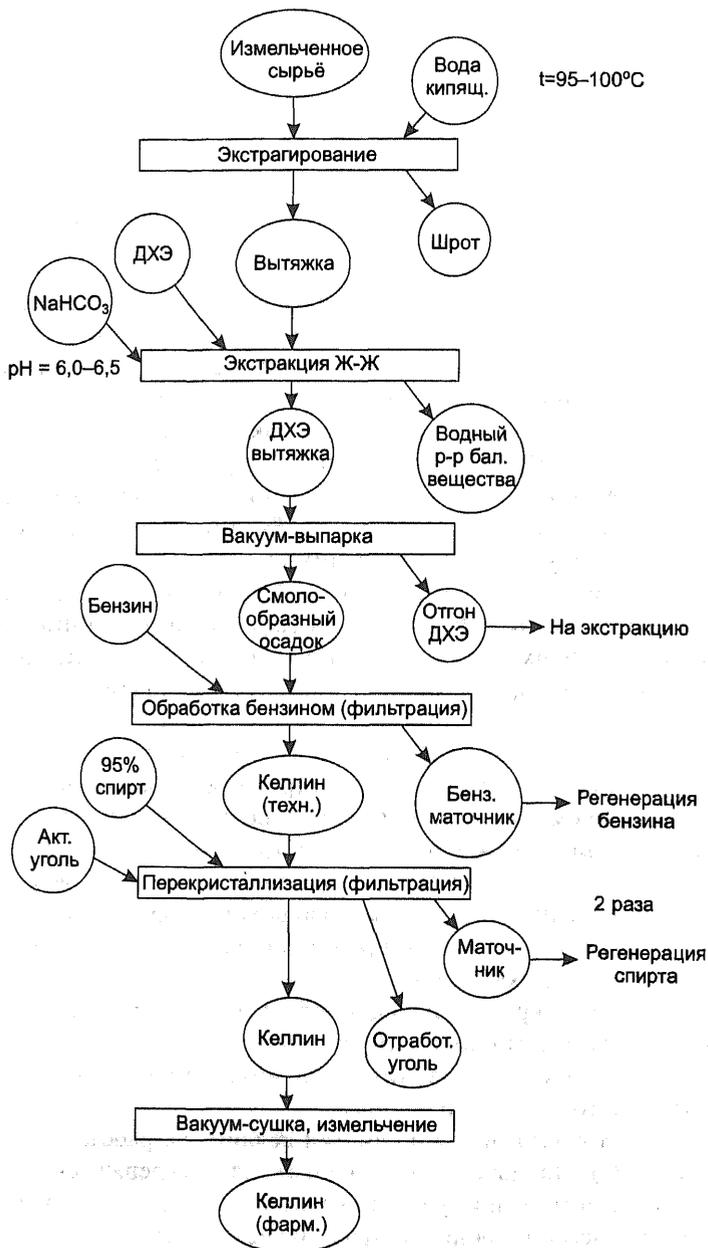


Рис. 12-46. Процессуальная схема производства келлина.

- Экстракция сырья. Плоды и измельчённую надземную часть амми зубной экстрагируют кипящей водой (1:10) при нагревании в экстракторе с обратным холодильником и рубашкой до 95–100 °С в течение 2 ч.
- Отделение фенолов. Вытяжку охлаждают до 25–30 °С и нейтрализуют гидрокарбонатом натрия до pH = 6–6,5 для перевода фенола в феноляты, растворимые в воде. Это позволяет отделить балластные вещества от келлина, не содержащего фенольные гидроксилы.
- Экстракция жидкости жидкостью. Водную вытяжку экстрагируют дихлорэтаном, загружаемым в соотношении 1:2. Экстракцию проводят в непрерывно действующем вертикальном экстракторе.
- Вакуум-выпарка. Дихлорэтановая вытяжка поступает в вакуум-выпарной аппарат, где практически полностью отгоняется растворитель до образования смолообразного остатка.
- Удаление смол. Остаток обрабатывают равным количеством бензина при перемешивании, смесь под давлением азота передают на друк-фильтр, где отфильтровывают технический келлин.
- Перекристаллизация. Технический келлин растворяют при нагревании до кипения в четырёхкратном количестве 95% этилового спирта в реакторе с обратным холодильником и перемешивают в течение 1 ч с активным углем. Затем смесь фильтруют под давлением инертного газа через обогреваемый друк-фильтр, маточник сливают в кристаллизатор, где охлаждают рассолом до 0–3 °С. Мелкокристаллический келлин отфильтровывают на друк-фильтре. Аналогично проводят вторую кристаллизацию. Келлин отфильтровывают и промывают на фильтре спиртом, затем сушат в вакуум-сушилке при 40–50 °С. Высушенный келлин измельчают, просеивают и фасуют в полиэтиленовые мешки. Общий выход келлина равен 41%. Получают белый кристаллический порошок с содержанием келлина 97% и более. Количественное определение келлина осуществляют полярографическим методом (при катодной поляризации в интервале 1,2–2 В).

12.11. Ксантоны

По химической структуре ксантоны (дибензо-γ-пироны) близки к флавоноидам (рис. 12-47).

Это жёлтые или оранжевые кристаллические соединения, плохо растворимы в воде, растворимы в спирте, ацетоне, этилацетате, не

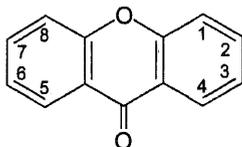


Рис. 12-47. Структурная формула ксантонов.

растворимы в хлороформе, дихлорэтане. Первый представитель ксантонов — генцизин выделен Генри в 1921 г. из горечавки жёлтой. С 1969 г. были начаты исследования ксантонов в Японии, Франции, США, Швеции, Индии, России. В настоящее время выделено около 300 производных ксантонов. В качестве заместителей в ксантоновом цикле содержатся гидрокси-, ацетокси-, метилendioксигруппы, галогены и другие радикалы. Ксантоны обнаружены как в свободном состоянии, так и в составе О- и С-гликозидов.

В.Н. Глызин с сотрудниками (ВИЛАР) предложили классифицировать ксантоны на пять групп: 1) ксантоны; 2) пирано- и дигидропираноксантоны; 3) дипираноксантоны; 4) фураноксантоны; 5) ксантолигноиды.

Ксантоновые производные распространены преимущественно в растениях семейств горечавковых, зверобойных, истодовых, тутовых. Из ксантоновых гликозидов наиболее известен алпизарин, выделенный из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum L.*) семейства бобовых (рис. 12-48). Это многолетнее травянистое евроазиатское растение, произрастает от юга Кольского полуострова до Урала, Сибири и Дальнего Востока. Основные промысловые массивы растения обнаружены в Читинской области.

Производные ксантонов обладают широким спектром фармакологического действия (кардиотоническим, диуретическим, желчегонным, психотропным), могут оказывать противовирусное и противотуберкулёзное действия.

Из травы копеечника альпийского в России (ВИЛАР) получают препарат «Алпизарин», представляющий собой индивидуальный ксантоновый гликозид мангиферин. Препарат применяют внутрь и местно при заболеваниях, вызванных штаммами вируса герпеса.

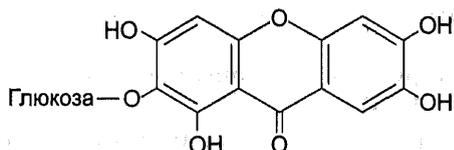


Рис. 12-48. Структурная формула алпизарина.

Перечень препаратов, содержащих флавоноиды, приведён в табл. 12-7.

Таблица 12-7. Краткие сведения о флавоноидных препаратах

Наименование препарата	Краткая характеристика препарата	Растительное сырьё	Применение
1	2	3	4
Калефлон	Очищенный суммарный экстракт	Цветки ноготков (семейство сложноцветные)	Противовоспалительное, стимулирующее репаративные процессы при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хронических гастритах средство
Кверцетин	Индивидуальное вещество — 3,4,7,3',4'-пентаоксифлавонон	Отходы производства рутина	Обладает Р-витаминной активностью, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, участвует в окислительно-восстановительных процессах
Конвафлавин	Суммарный флавоноидный препарат	Трава ландыша дальневосточного (семейство лилейные)	Желчегонное средство
Ликвиритон	Сумма флавоноидов	Корни и корневища солодки уральской и голой (семейство бобовые)	Противовоспалительное, спазмолитическое и антисекреторное средство при язве желудка и двенадцатиперстной кишки
Рутин	Индивидуальное вещество — 3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон	Зелёная масса гречихи посевной, бутоны софоры японской (семейство бобовые)	Обладает Р-витаминной активностью, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, участвует в окислительно-восстановительных процессах
Силибор	Сумма флавоноидов	Плоды расторопши пятнистой (семейство сложноцветные)	Гепатопротективное средство

1	2	3	4
Флакарбин	Комбинированный препарат (100 г препарата содержат ликуразид и кверцетина по 2 г)	См. ликвиритон и кверцетин	Противоязвенное средство
Флакозид	Индивидуальный флавоноидный гликозид 8-(3-метилбутил-2-фенил)-5,4'-диокси-7-0-β-D-глюкопиранозил флаванол	Листья бархата амурского (семейство рутовые)	Противовирусное средство
Флакумин	Сумма флавоновых агликонов, основной компонент — мирицетин	Листья скумпии (семейство сумаховые)	Желчегонное средство
Фламин	Сумма флавоноидов	Цветки бессмертника песчаного (семейство сложноцветные)	Желчегонное средство
Фларонин	Сумма флавоноидов, основное действующее вещество — флавоноид робинин	Трава астрагала густоцветкового (семейство бобовые)	Гипоазотемическое средство. Обладает противовоспалительными, анальгезирующими свойствами, уменьшает проницаемость капилляров
Хелепин	Сумма флавоноидов, в пересчете на ориентин — 55% и более	Трава леспедезы копеечниковой, (семейство бобовые)	Обладает противовирусной активностью в отношении вируса герпеса

12.12. Антоциановые гликозиды

К антоциановым гликозидам относят сложные по структуре гетероциклические органические соединения с агликонами — производными бензопирилия (рис. 12-49). В таких соединениях кислород имеет основные свойства и соединён с галоидами, т.е. эти соединения являются оксониевыми солями. Антоцианы — пигменты, обуславливающие окраску цветков и ягод (от греч. *anthos* — цвет, *cyanos* — лазоревый). Антоцианы — гликозиды, под действием ферментов и кислот гидролизуются с образованием сахара и антоцианидинов (агликонов). Строение антоцианов впервые установлено немецким биохимиком Р. Вильштеттером (1913), а первый химический синтез антоцианов осуществлён английским химиком Р. Робинсоном (1928).

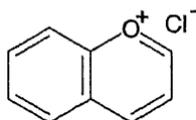


Рис. 12-49. Структурная формула бензопирилия (соли пироксония).

По химической структуре антоцианы похожи на флавоноиды. Структурная формула гликозида цианина, выделенного из васильков, представлена на рис. 12-50. В его состав входят агликон (хлорид цианидина) и две молекулы глюкозы.

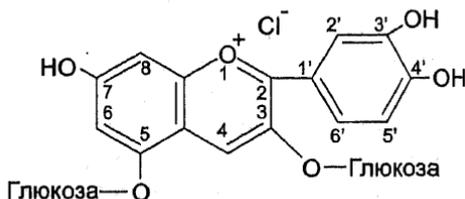


Рис. 12-50. Структурная формула цианина.

Увеличение в молекуле антоцианидина количества гидроксильных групп приводит к повышению интенсивности синей окраски, а количества метоксильных групп — красной окраски (например, у лепестков роз). Окраска антоцианов связана также с образованием их комплексов с ионами калия (пурпурной соли), способностью сорбироваться на полисахаридах. Антоцианы придают лепесткам цветков фиолетовую, синюю, коричневую, красную и другие окраски. Из

разных растений выделены агликоны антоцианов, различающиеся количеством и положением оксигрупп (рис. 12-51).

При действии щелочей соли бензопирилия превращаются в пирилевые основания, имеющие хиноидную структуру (рис. 12-52).

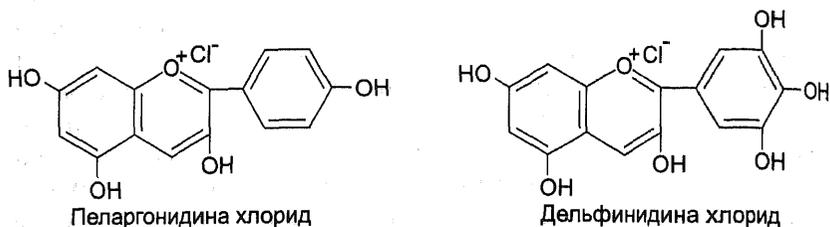


Рис. 12-51. Структурные формулы пералгонидина хлорида и дельфинидина хлорида.

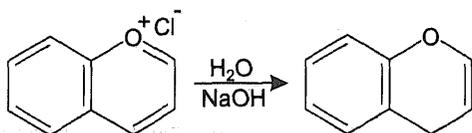


Рис. 12-52. Схема превращения пирилия.

Антоцианы оказывают бактерицидное, желчегонное, мочегонное и отхаркивающее действия. Васильки и фиалка трёхцветная входят в состав мочегонного сбора. Антоцианы содержатся также в плодах брусники, бузины и черники, листьях мать-и-мачехи и других растениях. Антоцианы хорошо растворимы в воде и этиловом спирте, плохо растворимы в органических растворителях.

Качественная реакция на наличие флавоноидов в растениях основана на превращении их в окрашенные антоциановые соединения, её проводят в кислой среде с добавлением порошка цинка или магния (рис. 12-53 и 12-54). В кислой среде под действием галогенводородных кислот происходит взаимодействие протона с кислородом вследствие наличия неподелённой пары электронов и образование третьей ковалентной связи. В связи с присоединением протона кислород получает положительный заряд, возникает электровалентность. Способностью взаимодействия с протоном объясняют основность соединений. Однако при возникновении третьей ковалентной связи происходит ароматизация цикла (равномерное распределение электронных облаков), т.е. возникают сопряжённые П-связи. Водород мигрирует в р-положение к карбонильному кислороду, в связи со

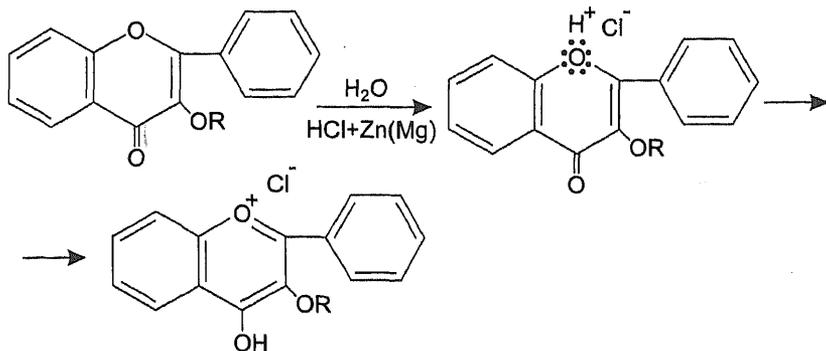


Рис. 12-53. Схема перехода флавоноидов в антоцианы.

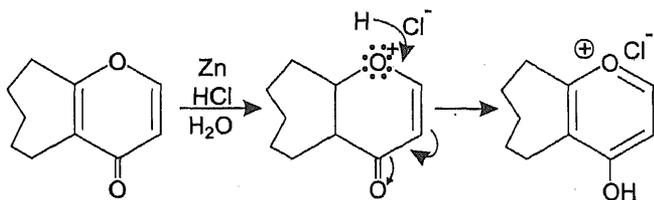


Рис. 12-54. Схема образования антоцианов.

смещением электронов от кислорода он имеет положительный заряд, электровалентность сохраняется. То же происходит и с оксониевыми соединениями. Кислород в антоцианах трёхвалентен.

Применение. Растения, содержащие антоциановые гликозиды, входят в состав мочегонных и желчегонных сборов. Из цветков василька готовят настой (1:10), применяемый как лёгкое диуретическое средство.

12.13. Дубильные вещества

12.13.1. Характеристика

Дубильные вещества (таниды) — группа сложных по структуре растительных веществ полифенолов, способных свёртывать белки и уплотнять ткани. Растворённые в клеточном соке дубильные вещества препятствуют гниению и участвуют в окислительно-восстановительных реакциях.

Дубильные вещества аморфны, растворимы в воде, спирте, водном ацетоне и эфире, не растворимы в безводном эфире, хлороформе,

бензоле и петролейном эфире, осаждают белки, алкалоиды, тяжёлые металлы. Их применяют в качестве противоядий при отравлении алкалоидами и солями тяжёлых металлов. Дубильные вещества — многоатомные фенолы, обладают бактерицидными и фунгицидными свойствами. Их также используют как вяжущие и противовоспалительные средства наружно и внутрь при желудочно-кишечных заболеваниях.

При соприкосновении с воздухом под влиянием оксидаз дубильные вещества окисляются и переходят в нерастворимые в холодной воде, окрашенные в тёмно-бурый цвет вещества, называемые флобафенами (красенями). В горячей воде флобафены растворимы и обуславливают бурю окраску вытяжки.

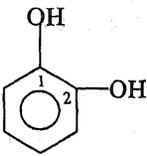
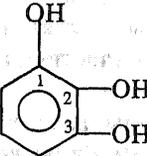
Классификация дубильных веществ основана на следующих двух принципах.

1. По продуктам разложения, выделяемым при сухой перегонке дубильных веществ (нагревании до 180–200 °С), — производные пирокатехина и пирогаллола (табл. 12-8).

2. На основе химической структуры и свойств (предложена Фрейдбергом в 1930 г.) — гидролизуемые и конденсированные дубильные вещества.

- Гидролизуемые дубильные вещества — гидролизуемые ферментами или кислотами соединения (гликозиды), имеющие ацетальные или сложноэфирные связи. Обычно они представляют собой сложные эфиры ароматических оксикарбоновых кислот с сахаристым остатком. (Их и относят по классификации к гликозидам.)

Таблица 12-8. Классификация дубильных веществ по продуктам разложения

Группа дубильных веществ	Химическая структура	Химическое название
Производные пирокатехина		1,2-диоксибензол
Производные пирогаллола		1,2,3-триоксибензол

- Конденсированные дубильные вещества. Как правило, это полимеры катехинов, производных флавана, конденсация которых происходит за счёт углеродных связей, например сополимер галлокатехина и лейкодельфинидина (рис. 12-55). Они близки по структуре к флавоноидам и также обладают Р-витаминной активностью.

Гидролизуемые дубильные вещества в качестве агликонов содержат оксикарбоновые ароматические кислоты: галловую, дигалловую, эллаговую (рис. 12-56).

В дубильных веществах на одну молекулу сахара (чаще глюкозы-моносахарида) приходится несколько молекул агликона. Например, в молекуле китайского танина на одну молекулу глюкозы приходится четыре молекулы дигалловой кислоты и одна — галловой (рис. 12-57). В турецком танине, кроме галловых кислот, содержится эллаговая кислота. При гидролизе танина образуются одна молекула моносахарида и пять молекул агликона.

Конденсированные дубильные вещества содержатся в листьях чая (*Folia Theae*). Чай китайский (*Thea sinensis L.*) содержит флавоноиды (производные кверцетина и кемпферола) и катехины. Дубильные вещества чая представляют собой сложную смесь катехинов и их производных. Особенно богаты катехинами молодые побеги чайного куста, их относят к производным флавана. Химическая структура катехина приведена на рис. 12-58.

- Для катехинов характерна способность к полимеризации. Они (наравне с лейкоантоцианидинами) являются предшественниками конденсированных дубильных веществ. По данным академика А.Л. Курсанова и др., ферментативное окисление катехинов, про-

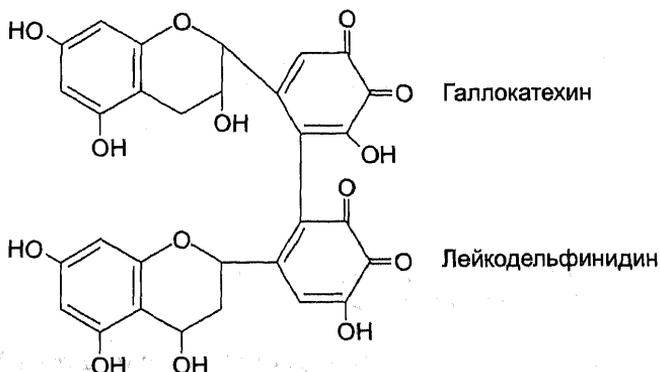


Рис. 12-55. Структурная формула сополимера галлокатехина и лейкодельфинидина.

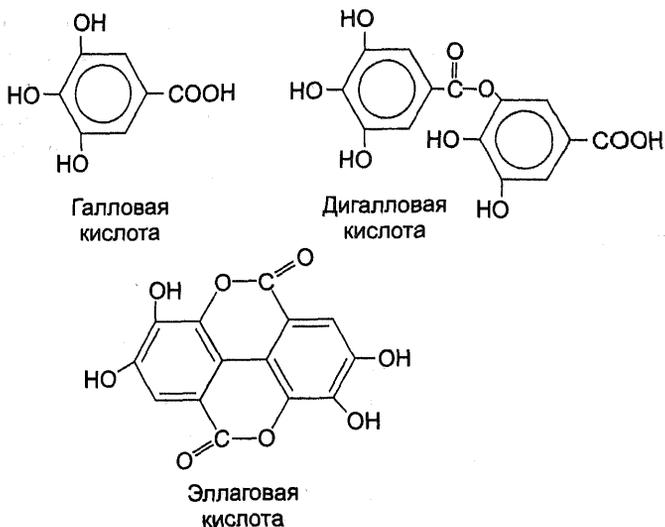


Рис. 12-56. Структурные формулы галловой, дигалловой и эллаговой кислот.

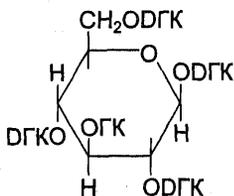


Рис. 12-57. Структурная формула китайского танина. DGK — дигалловая кислота; GK — галловая кислота.

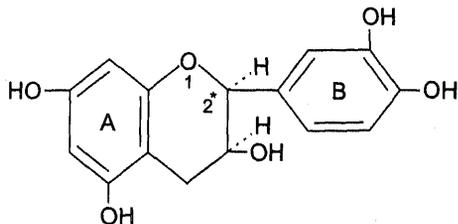


Рис. 12-58. Структурная формула катехина.

* — асимметрический атом углерода.

исходящее при изготовлении чёрного чая, приводит к образованию димерных продуктов конденсации, связанной с разрывом смежного с кольцом А гетероцикла (рис. 12-59).

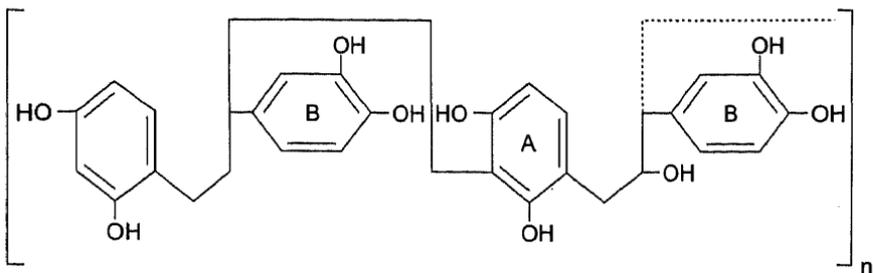


Рис. 12-59. Продукт полимеризации катехинов.

- Настой чая можно рассматривать как лекарственный препарат, приготовленный *ex tempore*, сочетающий действие кофеина и витамина Р (растворимые в воде катехины обладают витаминной активностью). Чай оказывает тонизирующее действие на ЦНС и уменьшает хрупкость и проницаемость капилляров.
- Конденсированные дубильные вещества при действии энзимов или кислот не расщепляются, а молекулы их могут окисляться и превращаться в более высокомолекулярные вещества флобафены, не растворимые в воде.
- Изучением конденсированных танидов листьев чая занимались академик А.Л. Курсанов и его ученики. Ими, например, выделен эпикатехин (рис. 12-60), пентаоксипроизводное флавана. Из зелёного чая выделен галлокатехин (рис. 12-61), отличающийся от эпикатехина наличием ещё одной гидроксильной группы (в положении 5').

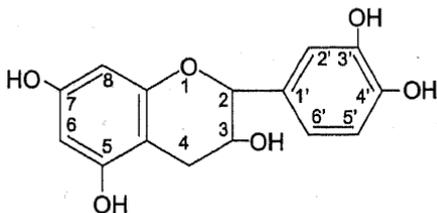


Рис. 12-60. Структурная формула эпикатехина.

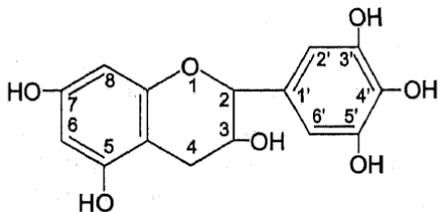


Рис. 12-61. Структурная формула галлокатехина.

12.13.2. Растения, содержащие дубильные вещества

Дубильные вещества могут содержаться в частях растения и в галлах. Галлы — патологические наросты, вызванные вредителями. Галлообразователи нарушают в тканях поражённых участков растений обмен аминокислот, что приводит к ненормальному разрастанию тканей.

- Турецкие галлы образуются вследствие поражения насекомым орехотворкой листьев дуба. Орехотворка — небольшое перепончатокрылое насекомое, прокалывает весной яйцекладом молодые листовые почки дуба и кладёт по одному яичку. Из яичка в галле развивается личинка, через стадию куколки превращающаяся в орехотворку, вылетающую через сделанное отверстие. В свежем состоянии галлы зелёные, мягкие и сочные, шаровидной формы, после высушивания становятся серыми и твёрдыми. Турецкие галлы содержат 50–60% танина.
- Галлы китайские образуются вследствие поражения тлём веточек кустарника сумаха полукрылатого. Китайские галлы содержат 50–80% танина.
- Листья скумпии кожевенной (*Folia Cotini coggygiae*). Это небольшой ветвистый кустарник (высотой 2–3 м), резе деревцо с жёлтой древесиной, произрастает на Кавказе, в южной части Украины, в Крыму). Листья содержат 12–20% танина и 3–5% свободной галловой кислоты.
- Листья сумаха дубильного (*Folia Rhois coriariae*). Это небольшой маловетвистый кустарник высотой 1–3 м. Произрастает в горах Крыма, Кавказа и Туркмении. Листья содержат 10–20% танина.
- Кора дуба (*Cortex Quercus*) содержит 10–20% дубильных веществ пирогалловой группы, а также свободные эллаговую и галловую кислоты.
- Корневища змеевика (*Rhizomata Bistortae*). Это многолетнее травянистое растение семейства гречишных с толстым изогнутым корневищем, содержащим 15–25% дубильных веществ преимущественно пирогалловой группы, произрастает в тундре, лесотундре, Европейской части России. Корневища собирают осенью, дубильные вещества исследованы проф. Л.Ф. Ильиным.
- Корневища лапчатки, или дубровки, или дикого калгана (*Rhizomata Tormentillae*). Это небольшое многолетнее травянистое растение с многоглавым горизонтальным корневищем, одиночными золотисто-жёлтыми цветками. Растение широко распространено в северо-

западных областях Европейской части России и в Западной Сибири. Корневища собирают осенью, они содержат 15–30% дубильных веществ с преобладанием конденсированных танидов. Применяют внутрь в виде отвара как вяжущее и противовоспалительное средство.

- Другие растения, например корневища и корни кровохлёбки и бадана, плоды черники и черёмухи, ольховые шишки, а также представители семейства хвойных (более 65 видов).

12.13.3. Свойства и методы анализа дубильных веществ

Дубильные вещества — аморфные соединения, хорошо растворимые в воде и водных растворах спирта, частично растворимые при наличии следов воды в хлороформе и дихлорэтане, не растворимые в безводном хлороформе, дихлорэтане и других органических растворителях.

Качественные реакции на наличие дубильных веществ основаны на следующих свойствах:

- образование нерастворимых комплексов с белками в водных растворах (1% растворе желатина);
- образование окрашенных соединений с растворами солей железа (производные пирогалловой группы окрашиваются в чёрно-синий цвет, растворы катехинов — в чёрно-зелёный);
- образование осадка с растворами ацетата свинца и окрашивание в тёмно-бурый цвет при добавлении раствора бихромата калия ($K_2Cr_2O_7$).

Методы количественного анализа. Используют весовой (массометрический) метод с кожным порошком (увеличение массы измельчённого кожного порошка) и титрометрический (объёмный) метод Левенталя. Последний основан на титровании раствора дубильных веществ 0,1 м раствором перманганата калия с индикатором индигокармином (индигосульфокислотой) до перехода окраски из синей в жёлтую; фенолы окисляются до хинонов (дикетонов).

12.13.4. Производство танина

Танин получают из галлов или листьев скумпии.

Процессуальная схема производства танина представлена на рис. 12-62. ТП состоит из следующих стадий.

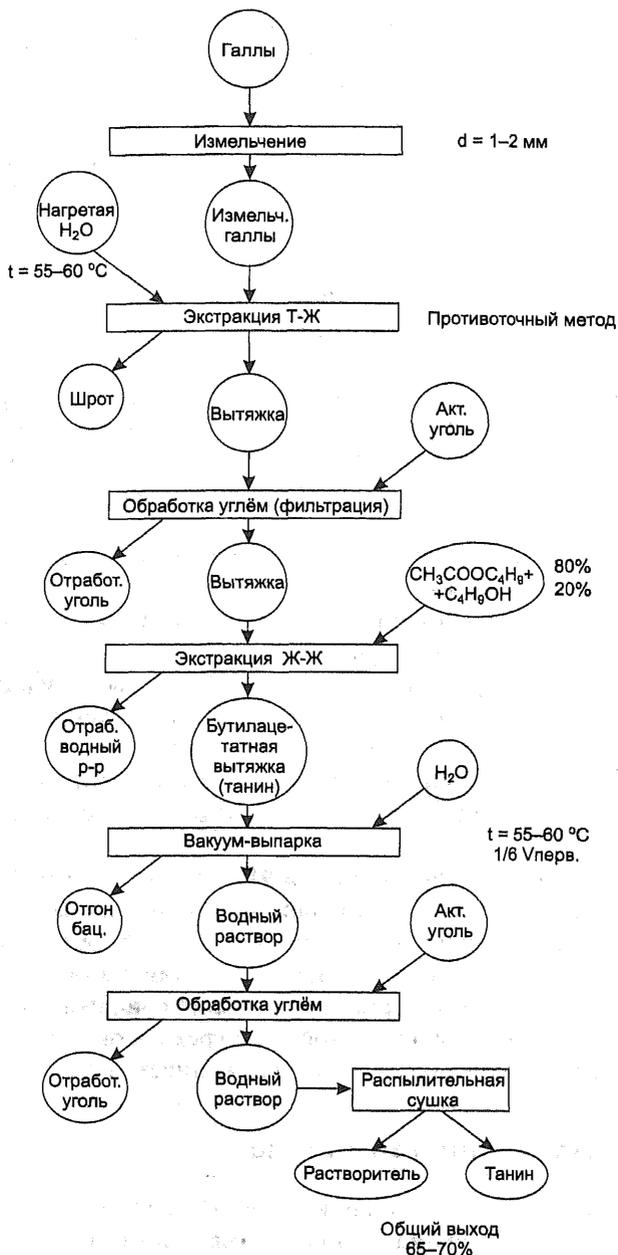


Рис. 12-62. Процессуальная схема производства танина.

- Растительное сырьё измельчают на эксцельсиоре до частиц размером 2–3 мм.
- Измельчённый материал экстрагируют в батарее перколяторов или непрерывно действующем экстракторе водой, нагретой до 60–65 °С, что позволяет инактивировать ферменты и интенсифицировать процесс экстракции.
- Полученное извлечение обрабатывают активным углем (0,6%) и (для уменьшения растворимости танина) добавляют 8% натрия хлорида с целью высаливания.
- Из водного раствора танин экстрагируют смесью органических извлекателей (80% бутилацетата и 20% бутанола). Количество смеси составляет 30% от количества водной вытяжки. Эфирный слой отстаивают.
- Упаривание эфирного извлечения проводят в вакуум-выпарном аппарате при 55–60 °С до 1/6 части первоначального объёма и добавляют равное количество воды. Затем органический растворитель отгоняют полностью.
- Водный остаток обрабатывают активным углем (1%), затем фильтруют. Концентрированный раствор сушат в двухступенчатой распылительной сушилке (раньше сушили на противнях и измельчали). На первой ступени концентрируют раствор танина до влажности извлечения приблизительно 200% (образование 40% раствора), затем концентрированный раствор диспергируют и сушат до образования сухого порошка.

12.14. Сапонины

12.14.1. Характеристика сапонинов

Сапонины (лат. *sapo*, *saponis* — мыло) — сложные по структуре полициклические ПАВ гликозидного характера, как правило вызывающие гемолиз (греч. *haima*, *haimatos* — кровь + греч. *lysis* — распад, разрушение) — разрушение эритроцитов с выходом гемоглобина в окружающую эритроциты среду. Водные растворы сапонинов при встряхивании образуют, подобно мылу, стойкую пену, что связано с их поверхностно-активными свойствами, обусловленными дифильной структурой. Способность сапонинов вызывать гемолиз связана с образованием их комплексов с холестерином мембран эритроцитов.

Сапонины обладают специфической высокой токсичностью для рыб, так как повышают у них проницаемость жабер, что приводит к потере жизненно необходимых электролитов и гибели.

12.14.2. Химическое строение и классификация

По химической структуре все сапонины относят к гликозидам, содержащим большое количество молекул сахара, поэтому многие из них можно назвать олигозидами. Под действием минеральных кислот и специфических групп ферментов в водных растворах сапонины гидролизуются с выделением агликонов (сапогенинов) и нескольких молекул сахара.

Классификация сапонинов основана на химической структуре агликонов, образующихся при гидролизе.

1. Агликоны — производные пентациклических тритерпенов, углеводородов состава $C_{30}H_{46}$ — $C_{30}H_{48}$, преимущественно производные β -амирина, реже α -амирина (рис. 12-63). Сапонины этой группы обнаружены в растительных представителях, относящихся к 40 семействам (аралиевых, бобовых, гвоздичных, зонтичных и др.). Агликоны могут отличаться наличием и положением различных заместителей (функциональных групп) в структуре: в положении 3 содержится гидроксигруппа, в положении 11 — карбонильная, а карбоксильные группы наиболее часто присутствуют в положениях 17 или 29. Некоторые сапонины содержат двойную связь в положении 12—13. Соединения могут быть нейтральными или кислыми. Сахаристая часть присоединяется к C_3 .

2. Агликоны — производные стероидов спиростенолового ряда нормальной или изометрической структуры (рис. 12-64). Агликоны этой группы могут быть полностью гидрированными (производные пергидрофенантрена) или содержат одну двойную связь в положении 5—6, в положении 3 находится гидроксигруппа, через которую присоединяется сахаристая часть. Стероидные сапонины типичны для

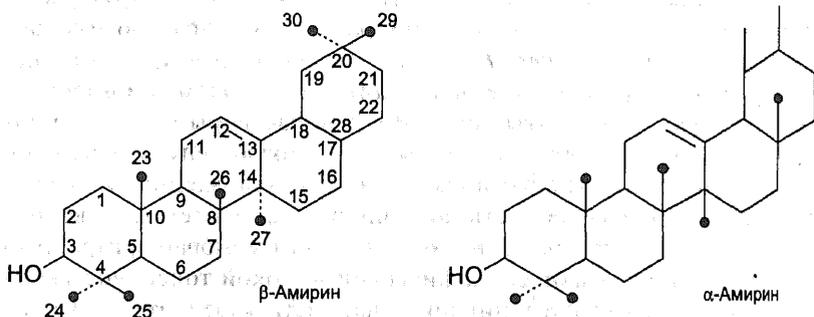


Рис. 12-63. Структурные формулы β -амирина и α -амирина.

представителей семейств лилейных, амариллисовых, диоскорейных, норичниковых и др.

• Спираны — соединения с общим атомом углерода C_{22} , соединяющим два цикла.

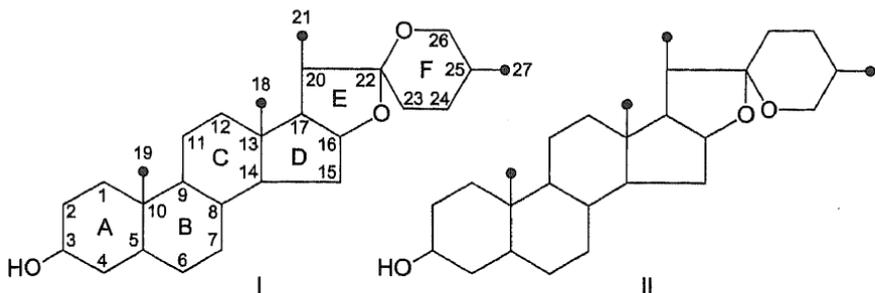


Рис. 12-64. Структурные формулы агликонов — производных стероидов спиростенолового ряда нормальной (I) или изометрической (II) структуры.

3. Агликоны — стероидные алкалоиды, т.е. в их состав входит атом азота (пиперидиновый цикл) (рис. 12-65). В положении 5—6 обычно находится двойная связь, у C_3 расположен гидроксильный радикал, через который присоединяется сахаристая часть гликозида. Эти агликоны можно отнести к стероидам спиростенолового ряда, однако они выделены в отдельную группу в связи с наличием азотсодержащего пиперидинового гетероцикла. Сапонины этой группы (гликоалкалоиды) широко распространены в растениях семейства паслёновых (паслёне птичьим и дольчатом).

4. Агликоны — производные тетрациклических тритерпенов ($C_{30}H_{48}$). Эта группа занимает промежуточное положение между стероидными и тритерпеновыми сапогенинами. Наиболее часто агликоны являются производными даммарана, содержащими в структуре

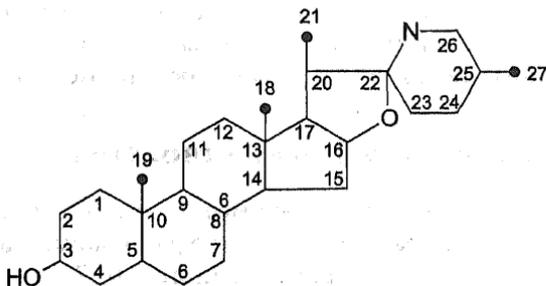


Рис. 12-65. Структурная формула агликонов — стероидных алкалоидов.

разное количество гидроксильных групп (рис. 12-66). Наиболее известные представители этой группы агликонов — соединения, выделяемые из женьшеня. Из гликозидов женьшеня выделены панаксадиол (содержит гидроксильные группы в положениях 3 и 12) и панаксатриол (гидроксильные группы в положениях 3, 6 и 12).

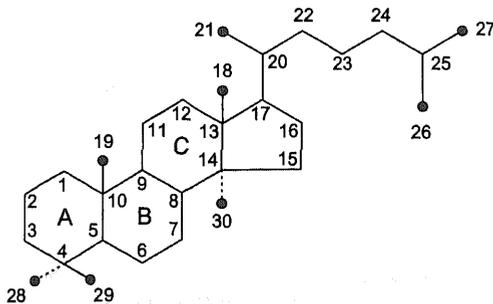


Рис. 12-66. Структурная формула даммарана.

В составе углеводной части тритерпеновых гликозидов обнаружены следующие основные моносахариды: D-глюкоза (D-Glc), D-галактоза (D-Gal), D-ксилоза (D-Xyl), L-арабиноза (L-Ara), L-рамноза (L-Rha), D-глюкуроновая кислота (D-Gla) и др. Они образуют одну или две углеводные цепи линейной или разветвлённой структуры. Основная углеводная цепь присоединяется к агликону в положении 3.

Исходя из особенностей углеводной части, гликозиды подразделяют на бисмозиды (чаще углеводные цепочки присоединяются к атомам углерода в положениях 3 и 28 через кислород) и мономозиды (соединения с одной углеводной цепочкой). Соединения, содержащие углеводную цепь по карбоксильной группе агликона, предлагают называть ацилозидами. В состав некоторых гликозидов входят остатки органических кислот, например ангеликовой, тиглиновой, коричной, уксусной, этерифицирующих преимущественно агликоны.

Сапонины, в состав агликонов которых входят свободные карбоксильные группы, называют кислыми, а остальные — нейтральными.

12.14.3. Физико-химические свойства

Сапонины — бесцветные аморфные вещества без характерной температуры плавления и разложения, легко растворимые в воде, растворимые в горячем 80–90% этиловом спирте, 60–70% этиловом и метиловом спиртах, плохо растворимые в концентрированных этиловом

и метиловом спиртах, не растворимые в эфире, хлороформе, ацетоне и бензине. Способность сапонинов хорошо растворяться в горячем спирте и плохо — в охлаждённом широко используют для их очистки от балластных веществ. Чем больше молекул сахара в углеводной части сапонины, тем лучше он растворим в воде.

Сапогенины — кристаллические соединения белого цвета, имеющие характерную температуру плавления, хорошо растворимые в органических растворителях, плохо — в воде.

Стероидные сапонины — нейтральные соединения. Тритерпеновые сапонины и сапогенины подразделяют на нейтральные и кислые. Кислые сапонины образуют растворимые соли с одновалентными металлами и нерастворимые соединения с двух- и многовалентными металлами, например с солями свинца, меди и других элементов, растворимы в водных растворах щёлочей и выпадают в осадок при подкислении.

Сапонины вступают во взаимодействие и образуют молекулярные комплексы со стеринами (холестерином), белками, липидами, танинами. Из спиртовых растворов сапонины осаждаются эфиром, ацетоном и этилацетатом.

От примесей растворы сапонинов можно очистить путём диализа, электродиализа, гель-фильтрации на сефадексах. Кислые сапонины можно отделить от нейтральных избирательной сорбцией на ионитах.

12.14.4. Анализ сапонинов

Предложено несколько методов качественного и количественного анализа сапонинов в сырье и лекарственных препаратах.

Качественный анализ

В связи с тем, что сапонины — ПАВ, об их наличии в водных вытяжках можно судить по интенсивности и устойчивости образующейся при встряхивании пены. Если более устойчивая пена образуется в щелочной среде, можно считать, что в вытяжке находятся тритерпеновые кислые сапонины (разработаны специальные методики определения).

Содержание сапонинов можно определить по гемолизу крови при смешивании водной вытяжки (на 0,9% растворе натрия хлорида) со специально приготовленной взвесью эритроцитов. При учёте разведения можно судить о количественном содержании сапонинов.

Количественный анализ

Для количественного анализа смеси сапонинов в сырье чаще используют гравиметрические методы, выделяя очищенную смесь гликозидов на основе их многостадийной экстракционной очистки.

Количественное содержание сапонинов в препаратах часто осуществляют различными инструментальными методами (фотоколориметрией, спектрофотометрией, полярографией и т.д.).

Для анализа отдельных групп гликозидов используют цветные специфические реакции.

12.14.5. Применение в медицине

Препараты, содержащие сапонины, применяют только внутрь (при внутривенном введении они являются ядами). В присутствии сапонинов легче всасываются другие лекарственные вещества (действуют подобно жёлчным кислотам).

При приёме внутрь некоторые сапонины повышают секрецию желёз, оказывают отхаркивающее, тонизирующее, слабительное, мочегонное действия. Стероидные сапонины входят в состав гипохолестеринемических средств. Стероидные сапонины гликоалкалоидного ряда используют в качестве сырья для получения глюкокортикоидов (кортизона, гидрокортизона, преднизолона). Тритерпеновые гликозиды, выделяемые из растений семейства аралиевых (например, аралии маньчжурской, женьшеня, элеутерококка), обладают иммуностимулирующим и адаптогенным свойствами, стимулируют физическую и умственную работоспособность, снижают содержание сахара в крови, повышают синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК). Адаптогены повышают неспецифическую резистентность организма, поэтому их применяют профилактически при больших физических или умственных нагрузках.

Глицирам (препарат корней солодки) применяют при гипофункции коры надпочечников, бронхиальной астме, экземе и аллергических дерматитах.

Обычно препараты, содержащие сапонины, хорошо переносятся, но в больших дозах могут вызвать тошноту, рвоту и понос.

Сапонины применяют также в кондитерской (пищевой) промышленности. Благодаря способности растворов пениться их используют для приготовления халвы, шипучих напитков (пива), эмульгирующее действие сапонинов способствует стабилизации дисперсных систем (эмульсий, суспензий), некоторые сапонины применяют в качестве корректирующих средств.

12.14.6. Общий метод выделения, разделения и очистки сапонинов

Первичную экстракцию растительного сырья наиболее часто осуществляют частично разбавленным водой этиловым, метиловым или изопропиловым спиртом. Иногда для экстракции используют горячий концентрированный этиловый или метиловый спирт. Если в сырье содержатся кислые тритерпеновые сапонины (относительно стабильные соединения), применяют водный раствор аммиака, сапонины экстрагируют в виде аммонийных солей, хорошо растворимых в воде. При использовании водных растворов следует учитывать, что одновременно с гликозидами экстрагируются ферменты, катализирующие гидролиз с отщеплением углеводной части, поэтому целесообразнее экстракция нагретым водным раствором (происходит денатурация ферментов, и экстракция ускоряется).

В методиках количественного анализа, как правило, используют предварительную экстракцию сырья петролейным или серным эфиром, хлористым метилом или бензолом для удаления из сырья липидов, фитостеринов и ряда пигментов (например, хлорофилла).

Подбором экстрагентов можно частично разделить сапонины, так как монозиды и биозиды относительно хорошо растворимы в смесях спирта с хлороформом и ацетоне, а олигозиды лучше растворимы в разбавленном спирте и воде.

Очистку смеси сапонинов от балластных веществ осуществляют избирательной экстракцией жидкости жидкостью нерастворимыми друг в друге экстрагентами. Очистить сапонины от балластных веществ и разделить их по полярности можно колоночной хроматографией и избирательным элюированием соединений различными по полярности растворителями или гель-фильтрацией на сефадексах. Для очистки и разделения сапонинов на основе избирательной молекулярной сорбции в последнее время рекомендуют использовать колоночную хроматографию на смешанном сорбенте, состоящем из полиамида и оксида алюминия. Кислые сапонины можно отделить от нейтральных избирательной сорбцией на ионообменных смолах-анионитах.

Окончательную очистку сапонинов, как правило, осуществляют методом их переосаждения из спиртовых растворов эфиром, ацетоном или этилацетатом, а также перекристаллизацией из концентрированного этилового или метилового спирта.

Процессуальная схема общего метода выделения, очистки и разделения сапонинов, предложенная Н. Кочетковым и А. Хорлиным, представлена на рис. 12-67.

12.14.7. Технология сапонинов

Ниже приведены схемы производства полиспонина, сапарала и глицирама.

12.14.7.1. Производство полиспонина

Полиспонин — суммарный очищенный (новогалаеновый) препарат, содержащий смесь стероидных сапонинов, выделенных из корневищ с корнями диоскореи ниппонской (*Rhizomata tacum radicibus Dioscoreae nipponicae*), применяемый как гипополипидемическое средство при атеросклерозе.

Сырьё. В качестве сырья используют корни и корневища диоскореи ниппонской (*Dioscorea nipponica Makino*). Растение — многолетние травянистые лианы с вьющимся длиной до 4 м и больше стеблем, горизонтальными сильно разветвлёнными коричнево-бурыми, плотными корневищами длиной до 1,5–2 м и толщиной до 2 см и более тонкими корнями. Листья очередные длиной 6–10 см, цветки мелкие, зеленоватые, собранные по 3–7 в полузонтики, образующие кисти. Плод — коробочка с перепончатыми крыльями, семена окаймлены крылом. Цветёт с мая до конца июля, плодоносит в августе-сентябре.

Диоскорея ниппонская произрастает в Приморском крае и южных районах Хабаровского края в смешанных лесах и зарослях кустарника. Собирают корневища с корнями весной, не позднее фазы цветения. Растение введено в культуру.

Химический состав действующих веществ. В подземной части (корневищах и корнях) диоскореи содержатся сапонины (более 10%), в составе которых обнаружен стероидный сапонин диосцин (1–1,15%), при гидролизе образующий сапогенин диосгенин (рис. 12-68), по две молекулы D-глюкозы и L-рамнозы. В состав сапонинов входит более 10 соединений, различающихся, в основном, углеводной частью.

ТП производства полиспонина состоит из следующих стадий (рис. 12-69).

1. Экстрагирование сырья. Корневища и корни, измельчённые до крупности 1–3 мм, экстрагируют 80% этиловым спиртом в реакторе

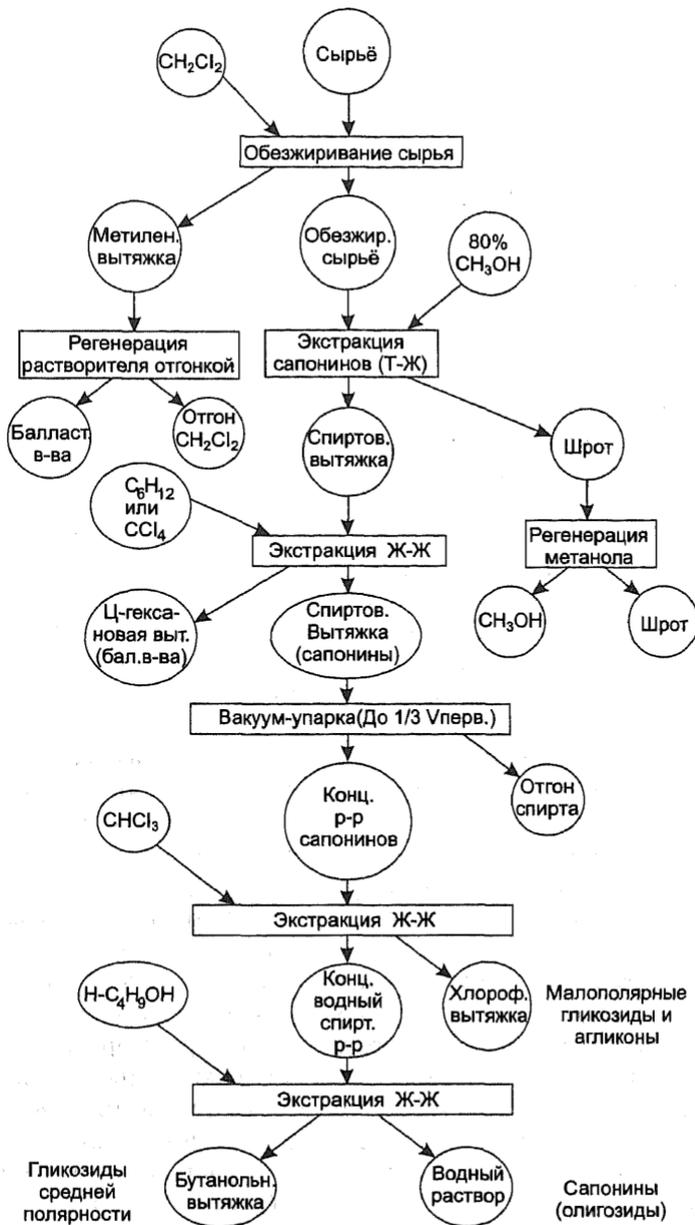


Рис. 12-67. Процессуальная схема выделения, очистки и разделения сапонинов.

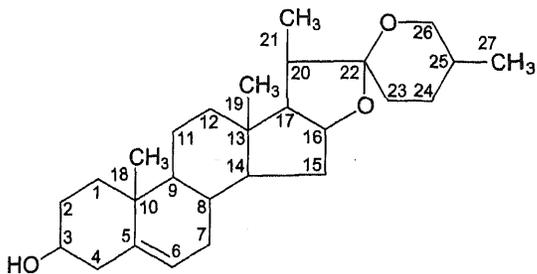


Рис. 12-68. Структурная формула диосгенина.

при периодическом перемешивании. Для первичной экстракции применяют растворитель в соотношении 1:7 (на 1 массовую часть сырья — 7 объёмных частей экстрагента) и экстрагируют в течение 8 ч, две последующие экстракции проводят в аналогичных условиях, но экстрагент используют в соотношении 1:6 и экстракцию ведут 6 ч. Первичную и вторичную вытяжки объединяют для последующей обработки. Третью вытяжку применяют для первичной экстракции следующей порции сырья. Из шрота регенерируют спирт.

2. Выпарка вытяжки и частичная очистка сапонинов. Вытяжку упаривают в вакууме до 1/10 первоначального объёма (остаточное давление 100–150 мм рт.ст., температура 70–75 °С). Отгон используют для экстракции растительного сырья. Кубовый водный остаток охлаждают до комнатной температуры и отделяют раствор от осадка на суперцентрифуге. В процессе выпарки происходит замена экстрагента спирта на воду (спирт, как более летучий компонент, отгоняется быстрее). В воде не растворимы липиды, фитостерины, пигменты, агликаны сапонинов, а основная масса сапонинов хорошо растворима в воде. Отделённый от осадка раствор повторно подают в вакуум-выпарной аппарат и упаривают до густой сиропообразной массы.

3. Очистка методом переосаждения. Кубовый остаток растворяют в четырёхкратном количестве метанола при перемешивании и нагревании в реакторе с обратным холодильником до температуры кипения и выдерживают 30 мин. Образовавшийся раствор сливают, остаток в реакторе повторно заливают четырёхкратным количеством метанола и при перемешивании нагревают 15–20 мин. Объединённый метанольный раствор охлаждают и смешивают с двойным количеством диэтилового эфира. Сапонины не растворимы в эфире и холодном спирте и выпадают в осадок. Осаждение сапонинов ведут 30 мин, затем их отфильтровывают на друк-филтре под давлением инертного газа. Осадок собирают и сушат в вакуум-сушильном шкафу

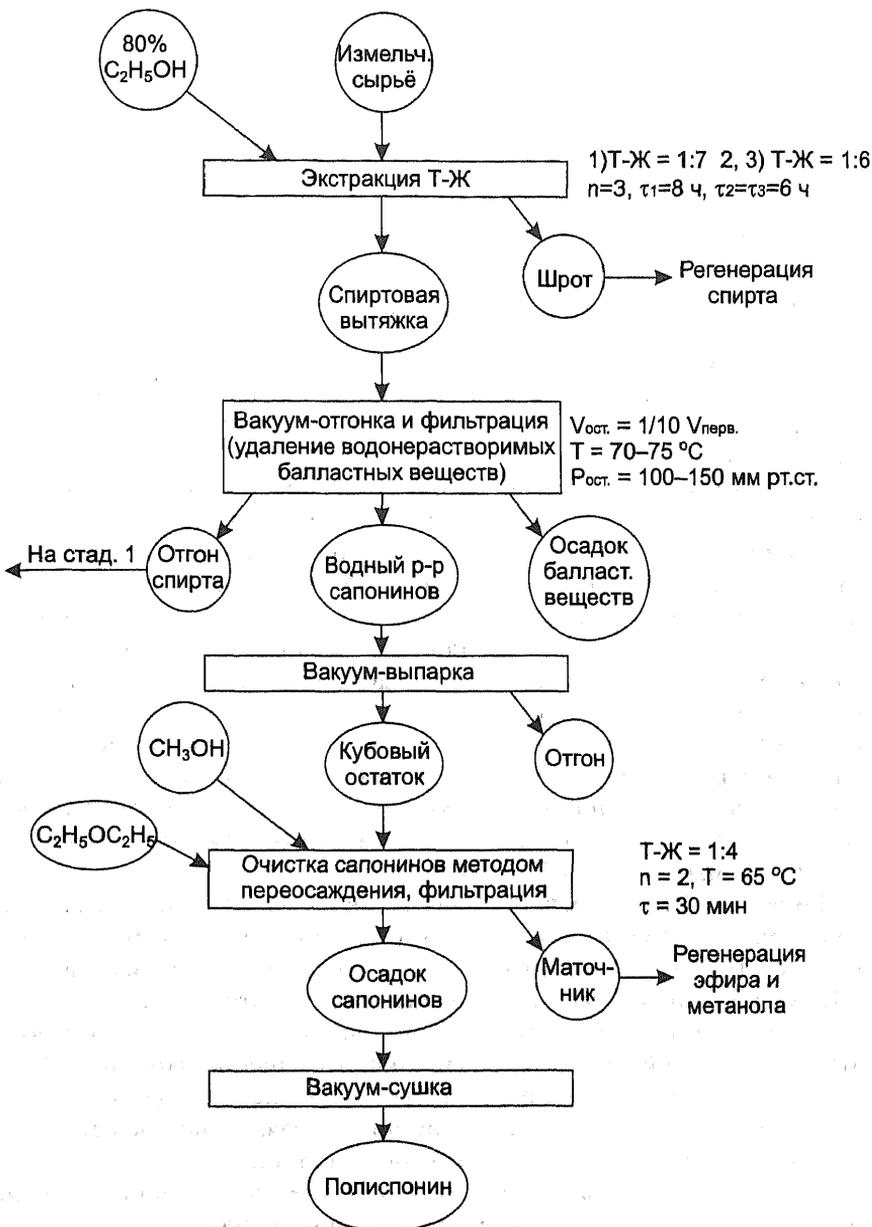


Рис. 12-69. Процессуальная схема получения полиспонина.

при остаточном давлении 150 мм рт.ст. и температуре не выше 60 °С до остаточной влажности не более 5%. Из маточников при 35–40 °С отгоняют эфир, при 45–68 °С — смесь, при 68–80 °С — метанол.

Выход сапонинов из сырья составляет 56–56,5%.

Препарат представляет собой аморфный гигроскопичный порошок от кремового до коричневого цвета. Полиспонин содержит водорастворимые стероидные сапонины (гликозиды) 17% и более. Технология разработана в ВИЛАРе.

12.14.7.2. Производство сапарала

Сапарал содержит смесь аммонийных солей тритерпеновых сапонинов (аралозидов), выделяемых из корней аралии маньчжурской (*Radices Araliae mandshuricae*). Препарат применяют в качестве тонизирующего средства при депрессивных состояниях, неврастении, для профилактики и лечения умственного и физического переутомления. По лечебному действию он близок к препаратам женьшеня.

Сырьё — корни аралии маньчжурской. Аралия маньчжурская (*Aralia mandshurica Rupr. et Maxim.*) семейства аралиевых — деревце, похожее на пальму, высотой 1,5–5 м. Ствол усажен острыми шипами, листья крупные, около 1 м длиной, собраны на верхушке ствола, цветки мелкие, беловатые, невзрачные, в виде шаровидных зонтиков, собраны в сложные метёлки. Плоды почти чёрные, корни длинные, диаметром 2–4 см, сильно волокнистые, снаружи бурые, внутри беловатые, их заготавливают осенью. Растение произрастает на Дальнем Востоке, в Приморском крае в виде подлеска, цветёт в июле-августе, плоды созревают в середине сентября. Суммарное количество аралозидов должно быть 5% и более.

Химический состав действующих веществ. Действующие вещества в корнях аралии маньчжурской — тритерпеновые гликозиды, производные олеаноловой кислоты, условно названные аралозидами А, В и С (химическая структура установлена в Институте химии природных соединений АН СССР). Агликоны всех гликозидов — производные олеаноловой кислоты, различающиеся радикалами R_1 и R_2 в углеводной части (в составе глюкуроновой кислоты) (табл. 12-9 и рис. 12-70). Общее содержание сапогенинов должно быть не менее 5%.

ТП (рис. 12-71) состоит из следующих стадий.

1. Экстрагирование сырья. Измельчённые до крупности 1–3 мм корни экстрагируют в реакторе с обратным холодильником кипящим метиловым спиртом. Экстрагент заливают на измельчённое сырьё в

Таблица 12-9. Состав углеводной части аралозидов

Гликозид	R ₁	R ₂
Аралозид А	L-арабиноза	H
Аралозид В	L-арабиноза	L-арабиноза
Аралозид С	D-галактоза	D-ксилоза

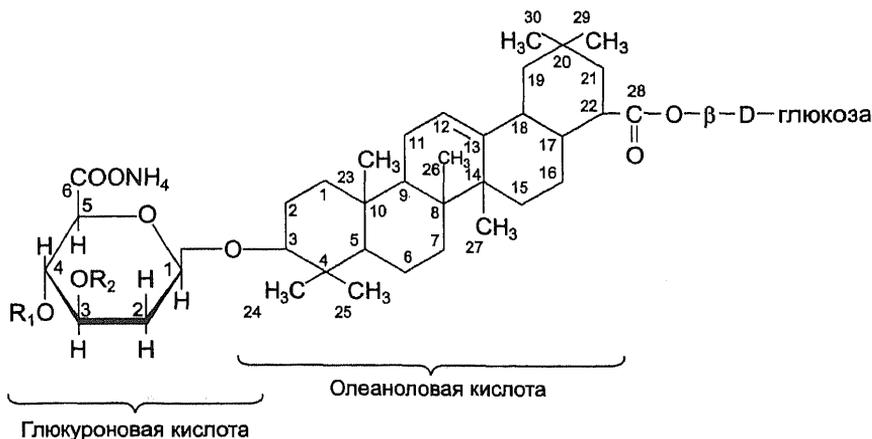


Рис. 12-70. Структурная формула аралозидов.

восьмикратном по объёму количестве (1:8), процесс первичной экстракции осуществляют 1 ч. Затем вытяжку сливают и в аналогичных условиях проводят процесс экстракции ещё 3 раза. Вытяжку, полученную в результате четвёртой обработки, используют для первичной экстракции новой партии сырья.

2. Вакуум-выпарка вытяжек. Вытяжки, полученные в результате трёхкратной экстракции, объединяют и упаривают в вакууме (температура 50–55 °С) до 1/10 первоначального объёма. Отгон метанола используют для первичной экстракции нового сырья, а концентрированный остаток растворяют в 15-кратном количестве воды и передают на стадию очистки сапонинов.

3. Очистка сапонинов от неполярных балластных веществ. При растворении концентрированного остатка в воде тритерпеновые сапонины переходят в раствор (кислые сапонины содержатся в сырье в виде солей одновалентных катионов), а фитостерины, липиды, ряд пигментов и другие неполярные вещества находятся в виде взвеси. Для удаления неполярных балластных веществ водный раствор

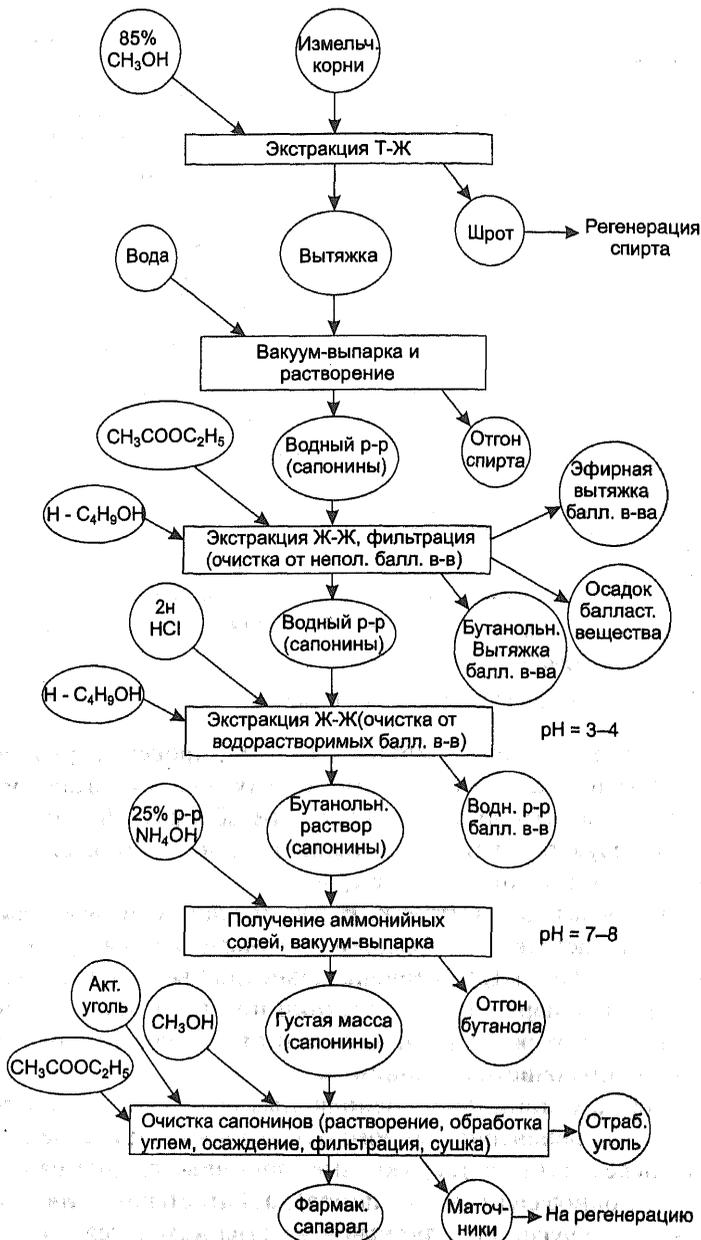


Рис. 12-71. Процессуальная схема получения сапарала.

обрабатывают сначала этилацетатом (в отношении 1:3 к объёму водной фазы) при перемешивании (экстракция жидкость-жидкость) в течение 5 мин. После отделения эфирной вытяжки водную фазу обрабатывают *n*-бутиловым спиртом (в отношении 1:10 к водному раствору) с перемешиванием (экстракция жидкость-жидкость) в течение 5 мин и отстаиванием в течение 30 мин. Двукратная экстракция органическими растворителями позволяет освободиться от большей части липидов и фитостерина, трудно отделяемых методом фильтрации. Окончательную очистку водного раствора от взвеси осуществляют фильтрацией. Этилацетат и *n*-бутиловый спирт регенерируют путём отгонки.

4. Очистка сапонинов от водорастворимых балластных веществ. Отделение водорастворимых балластных веществ осуществляют избирательной экстракцией сапонинов из водного раствора. Для этого водный раствор подкисляют 2 н раствором хлороводородной кислоты до $\text{pH} = 3-4$. При этих значениях pH сапонины из солей переходят в кислотную форму и теряют растворимость в воде, поэтому их экстрагируют *n*-бутиловым спиртом, в котором они хорошо растворимы. Процесс экстракции осуществляют 3 раза (соотношение количества *n*-бутилового спирта и водного раствора равно 1:3) при перемешивании в течение 10 мин. *n*-Бутиловый спирт экстрагирует сапонины, а основная масса балластных веществ остаётся в водном растворе.

5. Получение аммонийных солей тритерпеновых сапонинов. К объединённому бутанольному раствору добавляют 25% раствор аммиака до $\text{pH} = 7-8$, раствор аммиака добавляют порциями при тщательном перемешивании в течение 5 мин. Нельзя допускать избытка раствора аммиака и создания значения pH выше 8 (происходит осмоление сапарала). Затем осуществляют отгонку растворителя в вакууме при $80-85^\circ\text{C}$ и остаточном давлении 75 мм рт.ст. до получения густого остатка. Отгон бутанола используют на стадиях 3 и 4.

6. Получение фармакопейного сапарала. Окончательную очистку сапарала осуществляют обработкой метанольного раствора активным углем и осаждением аммонийных солей сапонинов этилацетатом. Смолообразный густой осадок растворяют в четырёхкратном количестве метилового спирта, нагревают до температуры кипения в реакторе с обратным холодильником и добавляют к раствору активный уголь. Смесь перемешивают 10 мин и передают под давлением инертного газа на обогреваемый друк-фильтр. Затем раствор охлаждают и смешивают с четырёхкратным количеством этилацетата. В результате резкого изменения растворимости сапонины выпадают в осадок,

их отфильтровывают под давлением инертного газа через друк-фильтр, на фильтре промывают этилацетатом. Осадок сушат в вакуум-сушилке и измельчают.

Получают фармакопейный сапарал с общим выходом 59,5%, с учётом обработки маточников общий выход можно повысить до 61–62% (выход по сапонинам из расчёта на их 100% содержание составляет 44–45%).

Характеристика сапарала. Сапарал представляет собой аморфный порошок кремового цвета, без запаха, гигроскопичен, легко растворим в воде, мало — в концентрированном метаноле и этаноле. Влажность препарата не должна превышать 7%. Содержание суммы аралозидов в пересчёте на сухой препарат должно составлять 80% и более. Технология разработана в ВИЛАРе.

12.14.7.3. Производство глицирама

Глицирам — препарат, состоящий из индивидуального сапонина — моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты. Препарат оказывает противовоспалительное действие и стимулирует функции надпочечников, применяют при бронхиальной астме, гипофункции надпочечников, экземе и аллергических дерматитах.

Сырьё — сухой экстракт солодкового корня (*Extractum Glycyrrhizae glabrae siccum*), получаемый из корня солодки. Сухой экстракт готовят экстрагированием измельчённых корней 0,25% водным раствором аммиака с последующей очисткой вытяжки от белковых веществ кипячением и сушкой профильтрованной вытяжки в струйно-распылительной сушилке.

Химический состав действующих веществ. В корнях и корневищах солодки содержится сапонин глицирризин, представляющий собой калиевую и кальциевую соли глицирризиновой кислоты, относящейся к кислым тритерпеновым сапонинам (рис. 12-72). Глицирризиновая кислота состоит из агликона глицирретиновой кислоты и углеводной части, представляющей собой две молекулы глюкуроновой кислоты. Содержание глицирризиновой кислоты в корнях и корневищах солодки колеблется от 8 до 24%. По требованиям ГФ X содержание глицирризиновой кислоты в сырьё не должно быть меньше 6%.

В корне солодки также содержатся флавоноиды (3–4%), пектиновые вещества (4–6%), липиды (3–4%) и другие вещества.

В сухом экстракте солодки остаточная влажность не должна превышать 5%, содержание глицирризиновой кислоты должно быть не менее 17%.

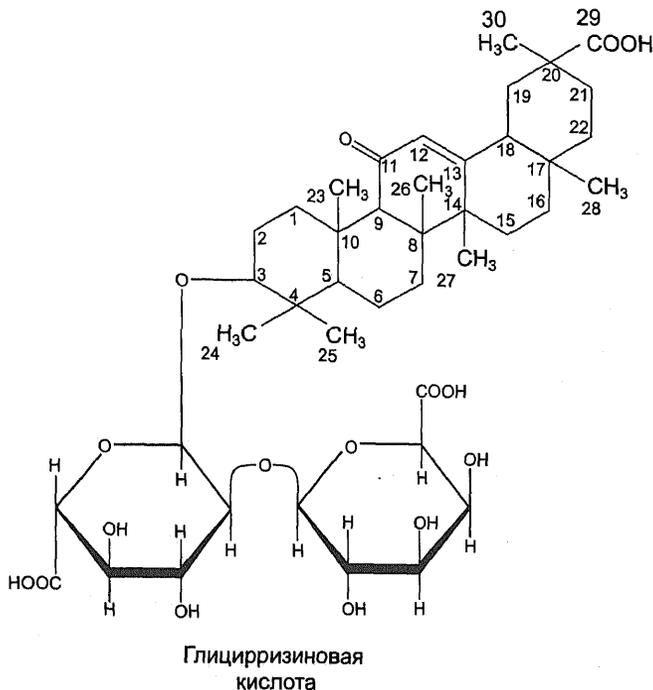


Рис. 12-72. Структурная формула глицирризиновой кислоты.

ТП производства глицирама. Технология глицирама разработана сотрудниками Пятигорского фармацевтического института под руководством проф. И.А. Муравьёва. Процессуальная схема приведена на рис. 12-73. Процесс состоит из следующих стадий.

1. Растворение экстракта и осаждение глицирризиновой кислоты.

- Осаждение глицирризиновой кислоты. Экстракт растворяют в реакторе в воде (70–80 °С) при перемешивании в течение 6 ч (соотношение 1:100). Приготовленный раствор охлаждают до 10–15 °С и осаждают глицирризиновую кислоту, медленно добавляя к раствору при перемешивании концентрированную серную кислоту в течение 15 мин до значений рН реакционной массы 1–1,5.

- Фильтрация осадка. Осадок глицирризиновой кислоты отделяют на центрифуге, промывают холодной водой и сушат в полочной сушилке.

2. Получение триаммонийной соли глицирризиновой кислоты.

- Обработка ацетоном. Глицирризиновую кислоту загружают при перемешивании в реактор с 10-кратным объёмом ацетона, экстракцию

ведут при 45–50 °С в течение 3 ч. Вытяжку сливают, остаток обрабатывают в аналогичных условиях ещё 3 раза. Четвёртую вытяжку используют для первичной обработки новой порции глицирризиновой кислоты. Три первых вытяжки объединяют и передают на получение технического глицирама.

- Осаждение триаммонийной соли. Ацетоновый раствор охлаждают в реакторе до 10–15 °С и медленно при перемешивании добавляют 25% раствор аммиака до значений рН реакционной массы 7,0–7,5. Выпадает осадок триаммонийной соли, отделяемый на центрифуге. Ацетон из маточников регенерируют методом отгонки.

3. Получение моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (технического глицирама).

- Обработка уксусной кислотой. В реактор из мерника заливают ледяную уксусную кислоту (2,5 л на 1 кг влажной соли) и осадок триаммонийной соли, смесь перемешивают в течение 1 ч, затем массу охлаждают до 10–15 °С и оставляют для кристаллизации моноаммонийной соли на 4 ч. Уксусная кислота сильнее глюкуроновой, но слабее глицирретиновой, поэтому она взаимодействует с катионами NH_4^+ в составе карбоксильных групп глюкуроновой кислоты. В результате образуется моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (NH_4^+ содержится лишь в карбоксильной группе в положении 29).
- Отделение моноаммонийной соли. Осадок моноаммонийной соли отделяют на центрифуге, где промывают ледяной уксусной кислотой.
- Очистка моноаммонийной соли. Влажную моноаммонийную соль переносят в реактор и заливают при перемешивании тройным объёмом 96% этилового спирта, осадок отфильтровывают на центрифуге и высушивают в вакуум-сушилке при 60–70 °С.

4. Получение фармакопейного глицирама.

- Обработка активным углем. В реактор с мешалкой заливают 85% этиловый спирт из расчёта 15 л на 1 кг технического глицирама, загружают глицирам и активированный уголь (0,3%), массу нагревают до кипения и кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч, затем профильтровывают через обогреваемый друк-фильтр под давлением инертного газа, осадок промывают 85% этиловым спиртом.
- Кристаллизация глицирама. Фильтрат с друк-фильтра поступает в кристаллизатор, где охлаждается до 10–12 °С и выдерживается 6–

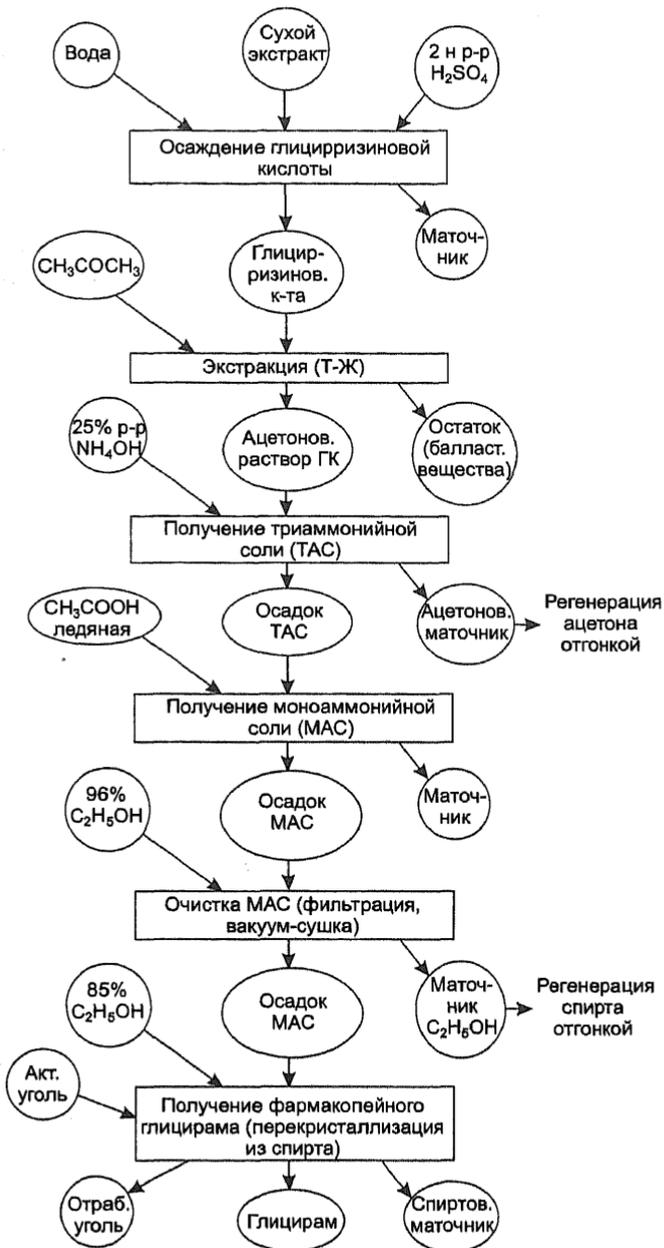


Рис. 12-73. Процессуальная схема получения глицирама.

8 ч. Осадок отделяют на центрифуге, где промывают 95% этиловым спиртом, затем передают на сушку в вакууме. Общий выход глицирама составляет 36,5%. Расходная норма экстракта — 14,6 кг на 1 кг глицирама.

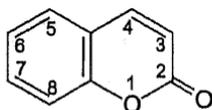
Характеристика глицирама. Глицирам представляет собой порошок желтоватого цвета. Содержание моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты в препарате равно 91,5–91,6%.

ТП производства сапониносодержащих препаратов несовершенен в связи с относительно низким выходом по действующим веществам.

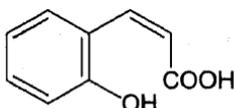
13.1. Характеристика кумаринов

Кумарины — природные соединения, производные бензо- α -пирона или производные циклизированной орто-оксикоричной кислоты. Кумарин представляет собой лактон ненасыщенной ароматической о-оксикоричной кислоты, называемой кумариновой кислотой (рис. 13-1).

Одно из наиболее характерных свойств кумаринов как лактонов — специфическое отношение к действию щелочей. Кумарины не расщепляются при длительном нагревании в воде, устойчивы в холодных растворах щелочей, но гидролизуются при действии горячих разбавленных растворов гидроксида натрия или калия с образованием жёлтых растворов солей кумариновой кислоты (кумаринатов). Кумариновые кислоты присутствуют в растворе лишь в виде солей, в свободном состоянии не могут быть получены (за редким исключением), так как при подкислении щелочных растворов вновь образуются кумарины-лактоны в первоначальном состоянии (рис. 13-2). Это свойство кумаринов широко используют для их выделения из растений и очистки от примесей балластных веществ.



Кумарин



Кумариновая кислота
(цис-о-оксикоричная кислота)

Рис. 13-1. Структурные формулы кумарина и цис-формы кумариновой кислоты (цис-о-оксикоричной кислоты).

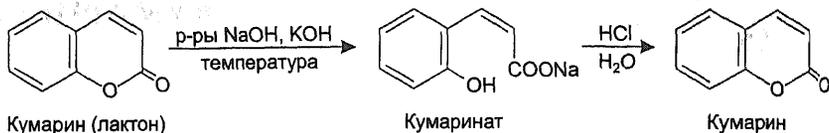
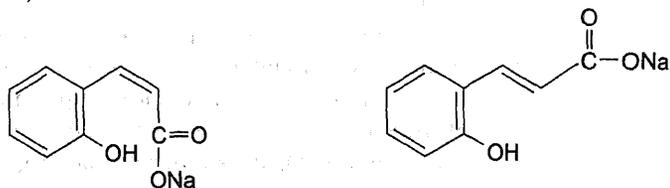


Рис. 13-2. Схема превращения кумаринов под действием щёлочей и кислот.

При длительном нагревании кумаринов в водных или спиртовых растворах щёлочей происходит изомеризация образующегося первоначально кумарината. Из солей цис-о-оксикоричной кислоты образуются изомеры — кумараты (соли транс-о-оксикоричной, или кумаровой, кислоты). Процесс превращения сопровождается изменением окраски от жёлтой до коричневой.

Кумариновая и кумаровая кислоты — геометрические изомеры (рис. 13-3).



Натриевая соль кумариновой кислоты
(цис-о-оксикоричной кислоты)

Натриевая соль кумаровой кислоты
(транс-о-оксикоричной кислоты)

Рис. 13-3. Структурные формулы натриевых солей кумариновой и кумаровой кислот.

На цис-транс-изомерию кумаринов в щелочной среде влияет ряд факторов: длительность опыта, температура, освещение, характер и положение заместителей, pH среды.

При подкислении раствора, содержащего соли кумариновой кислоты, вновь образуются кумарины (процесс обратимый), а при образовании солей кумаровой кислоты при подкислении кумарины не образуются (процесс необратимый). Из подкисленного раствора кумарата легко выделяется свободная кумаровая кислота в кристаллическом состоянии, температура её плавления выше, чем у соответствующего кумарина.

Природные кумарины как природные соединения лишь в последние 60 лет стали объектом изучения. Кумарин (родоначальник соединений этой группы) выделен в 1820 г. из плодов дерева, произрастающего в Южной Америке и называемого местным населением кумарон. Большой вклад в изучение химии кумаринов внёс

австрийский ученый Е. Шпет с соавторами в 1933–1938 гг. Издана монография Г.А. Кузнецовой «Природные кумарины и фурукумарины» (1967).

Производные кумарина содержатся во многих растениях, особенно семейств зонтичных, рутовых, бобовых, обнаружены также в продуктах жизнедеятельности микроорганизмов и животных.

Выделено более 150 кумаринов в свободном состоянии и незначительное количество в форме гликозидов.

В растениях наиболее часто содержатся простые производные кумарина и фурукумарины в свободном состоянии, оксикумарины могут находиться в форме гликозидов. Оксикумарины содержатся в траве донника лекарственного семейства бобовых, семенах конского каштана семейства конскокаштановых, траве гречихника, плодах жгун-корня, траве скополии и др.

Фурукумарины преимущественно находятся в растениях семейства зонтичных: плодах амми большой, корнях горчичника, а также в растениях семейства бобовых: корне и плодах псоралии.

Кумарины локализуются в различных органах растений, больше всего — в корнях, коре, плодах, меньше — в стеблях и листьях. Содержание кумаринов в различных растениях колеблется от 0,2 до 10%, в смеси, как правило, содержится 5–10 различных кумаринов.

Роль кумаринов в жизнедеятельности растений разнообразна и недостаточно выяснена. Одни из них — ингибиторы роста, другие стимулируют прорастание семян. Кумарины могут служить защитными веществами при некоторых заболеваниях растений.

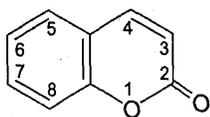
13.2. Классификация кумаринов

Классификация кумаринов основана на особенностях их химического строения, связанных с наличием в их структуре функциональных групп и различных дополнительных гетероциклов или бензола. Наиболее часто кумарины подразделяют на следующие группы.

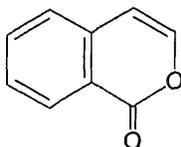
1. Простые кумарины: кумарин (α -бензопирон), изокумарин и 3,4-дигидрокумарин (рис. 13-4).

2. Окси- и метоксикумарины, содержащие в различных положениях окси- или метоксигруппы и имеющие специфические тривиальные названия (рис. 13-5).

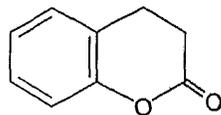
Часто оксикумарины содержатся в растениях в виде гликозидов (рис. 13-6).



Кумарин (α -бензопирон)

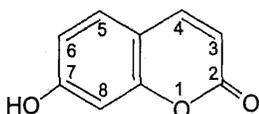


Изокумарин

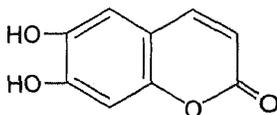


3,4-дигидрокумарин

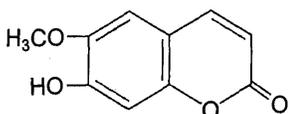
Рис. 13-4. Структурные формулы простых кумаринов.



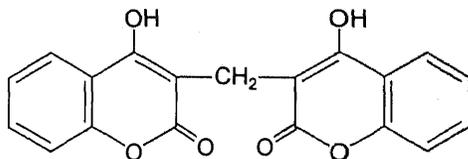
7-оксикумарин (умбеллиферон)



6,7-диоксикумарин (эскулетин)

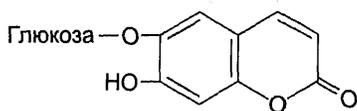


6-метокси, 7-оксикумарин
(скополетин)

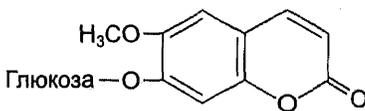


Дикумарин, Дикумарол
(ди-(4-оксикумарил-3)-метан)

Рис. 13-5. Структурные формулы окси- и метоксикумаринов.



Эскулин



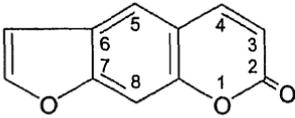
Скополин

Рис. 13-6. Структурные формулы гликозидов оксикумаринов.

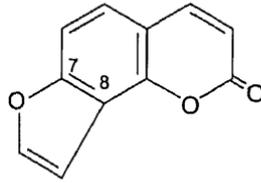
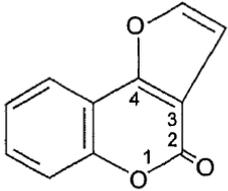
3. Фурукумарины. Фурановый цикл может присоединяться к кумарину в различных положениях, часто в составе фурукумаринов находятся окси- и метокси-группы (рис. 13-7).

4. Пиранокумарины (хромено- α -пироны). В их состав наряду с кумариновым входит пирановый гетероцикл (рис. 13-8).

К пиранокумаринам относят виснадин и дигидросамидин (рис. 13-9), обнаруженные в корневищах и корнях вздутоплодника сибирского.



6,7-фурукумарин (псорален)

7,8-фурукумарин
(изопсорален, ангелицин)

3,4-фурукумарин

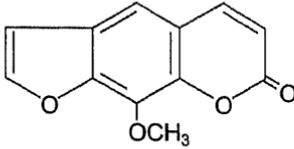
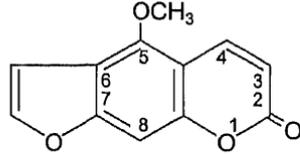
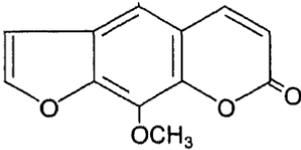
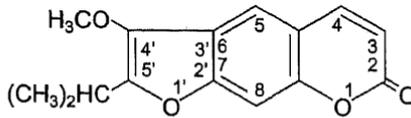
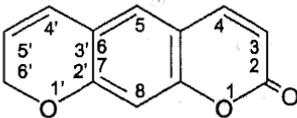
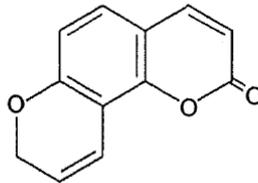
8-метоксифурукумарин
(ксантотоксин)5-метоксифурукумарин
(бергаптен)5,7-диметоксифурукумарин
(изопимпнеллин)4'-метокси, 5'-изопропил-фуру-2',3':7,6-кумарин
(пейцеданин)

Рис. 13-7. Структурные формулы фурукумаринов.



6,7-пиранокумарин



7,8-пиранокумарин

Рис. 13-8. Структурные формулы пиранокумаринов.

5. Бензокумарины. В состав соединений этой группы входит дополнительно бензольный цикл (рис. 13-10).

6. Фуробензокумарины, содержащие в структуре дополнительно бициклическую систему, состоящую из фуранового и бензольного циклов, а также (возможно) окси- и метоксигруппы (рис. 13-11).

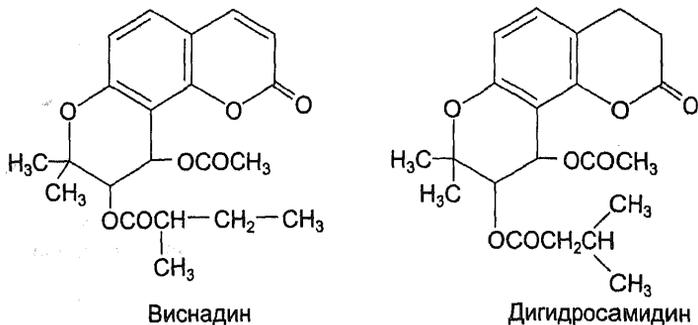


Рис. 13-9. Структурные формулы виснадина и дигидросамидина.

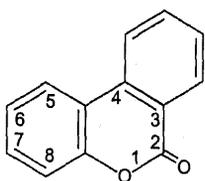


Рис. 13-10. Структурная формула 3,4-бензокумарина.

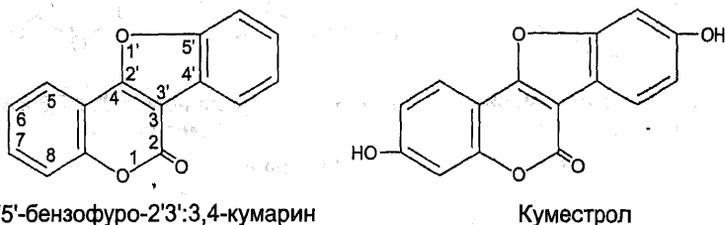


Рис. 13-11. Структурные формулы фуробензокумаринов.

При большом разнообразии кумаринов в растениях перечисленные выше группы — основные. Кумариновая группировка входит также и в структуру БАВ сложного состава, например некоторых антибиотиков (новобиоцина, афлатоксина и др.).

13.3. Физико-химические свойства кумаринов

Кумарины представляют собой белые или желтоватые, бесцветные, душистые, кристаллические вещества. При нагревании до 100 °С и выше кумарины легко возгоняются. Ими предположительно обусловлен специфический запах сена.

Многие кумарины и фурукумарины проявляют характерную флюоресценцию в УФ-свете с возникновением зеленоватого, жёлтого, фиолетового и голубого (например, производные 7-оксикумарина) цветов. Количество, характер и положение заместителей в структуре кумаринов влияют на интенсивность флюоресценции.

Кумарины растворимы в органических растворителях (хлороформе, дихлорэтане, спиртах), мало растворимы в петролейном эфире, плохо (практически нерастворимы) — в воде. Растворимость кумаринов в воде увеличивается, если они содержатся в виде гликозидов или при наличии оксигрупп.

Кумарины — неполярные соединения, но в зависимости от функциональных групп могут приобретать полярность. Наименее полярные ацилокси- и алкоксикумарины, наиболее полярные — оксикумарины и их гликозиды. В зависимости от полярности некоторые кумарины можно разделить методом колоночной хроматографии на гидрофильных или гидрофобных сорбентах при сочетании с избирательным элюированием различными растворителями.

В целом функциональные группы в структуре кумаринов определяют их растворимость, полярность и сродство к различным сорбентам.

13.4. Применение кумаринов

Природные кумарины оказывают разнообразное действие на организм человека. В 40-х годах XX века было открыто антикоагулирующее действие дикумарола. Некоторые из кумаринов оказывают спазмолитическое, сосудорасширяющее, диуретическое или успокаивающее действия. Фурукумарины обладают сильными фотосенсибилизирующими свойствами (повышают чувствительность кожи к инсоляции), их применяют для лечения ряда кожных заболеваний (например, препараты бероксан, аммифурин, псорален). Ряд кумаринов обладает наркотическими, эстрогенными, анальгезирующим, бактериостатическим и другими свойствами. Производные пиранокумаринов оказывают спазмолитическое и коронарорасширяющее действия. Применяют спазмолитический препарат фловерин (из корней вздутоплодника сибирского). Фурукумарины (пейцеданин) усиливают действие алкилирующих противоопухолевых препаратов.

13.5. Методы выделения кумаринов

Методы выделения и очистки кумаринов можно разделить на три группы: химические, экстракционные и хроматографические.

Химические методы (метод Шпета)

Выделение смеси кумаринов и очистка их от балластных веществ основаны на специфическом свойстве: обратимом раскрытии лактонного кольца в щелочной среде при нагревании и закрытии — в кислой среде. При раскрытии кольца в щелочной среде образуются соли кумариновой кислоты, растворимые в воде, а в кислой среде — лактоны, растворимые в органических растворителях и не растворимые в воде. На основании избирательной растворимости кумарины отделяют от балластных веществ.

- Методика: измельчённое растительное сырьё обрабатывают эфиром. Сконцентрированный эфирный экстракт промывают 0,5% раствором гидроксида натрия для удаления фенольных соединений и органических кислот. Затем раствор смешивают с 5–10% спиртовым раствором гидроксида натрия и оставляют при нагревании на несколько часов. Происходит омыление сложных эфиров и раскрытие α -пироновых циклов кумаринов с образованием солей соответствующих кислот. Для удаления неомыляемых веществ (высокомолекулярных спиртов, стеринов и т.д.) жидкость обрабатывают эфиром, предварительно разбавив её 6–8-кратным количеством воды. Далее водно-щелочной раствор подкисляют, образовавшиеся при этом кумарины извлекают эфиром. Одновременно в эфир переходят фенолы и полученные после омыления кислоты. Эти балластные вещества удаляют промывкой эфирного извлечения 0,5% раствором гидроксида натрия. При сгущении эфирного раствора получают техническую смесь кумаринов в виде смолистого осадка или кристаллов.
- Недостатки метода — возможность необратимых изменений многих кумаринов при нагревании, невозможность применения для выделения ацилированных фуру- и пиранокумаринов (образуются оксилактоны).

Для разделения кумаринов используют вакуум-перегонку, вакуум-сублимацию и дробную перекристаллизацию.

Экстракционные методы

Для экстрагирования сырья используют неполярные растворители (гексан, петролейный эфир, сжиженные газы). Затем вытяжки сгущают, кумарины, обладающие низкой растворимостью, выпадают в

осадов. Метод эффективен для выделения ацилированных фууро- и пиранокумаринов. Применение сжиженных газов (фреона-12, угольной кислоты) позволяет быстро в нативном состоянии с высоким выходом выделить смесь кумаринов.

Разделение и очистку кумаринов осуществляют избирательной экстракцией органическими растворителями (четырёххлористым углеродом, петролейным эфиром, гексаном и др.), упаркой, обработкой извлечений углем и дробной кристаллизацией.

Недостатки метода — использование большого количества огне- и взрывоопасных веществ, а также длительность процессов.

Хроматографические методы

Растительное сырьё экстрагируют последовательно растворителями с возрастающей полярностью (петролейным эфиром, этиловым эфиром, бензолом, хлороформом и этилацетатом) или спиртом. Затем извлечения концентрируют и остатки наносят на хроматографические колонки с оксидом алюминия (реже с другими сорбентами). Осуществляют элюирование сначала петролейным эфиром, затем растворителями с возрастающей полярностью. Элюаты упаривают, проводят кристаллизацию кумаринов, далее их перекристаллизовывают (дробная кристаллизация), чаще из этилового спирта.

Процессы выделения и разделения характеризуются длительностью и сопровождаются большими потерями кумаринов.

В качестве примера производства суммарных очищенных препаратов, содержащих кумарины, далее рассмотрена технология аммифурина.

13.6. Производство аммифурина

Аммифурин — суммарный очищенный новогаленовый препарат, содержащий сумму фуурокумаринов (изоимпипинеллин, бергаптен и ксантотоксин), выделенную из плодов амми большой (*Fructus Ammi majoris*). Структурные формулы фуурокумаринов представлены на рис. 13-12.

Содержание суммы фуурокумаринов в препарате в пересчёте на сухое вещество должно быть не ниже 95%.

Аммифурин представляет собой кристаллический порошок светло-жёлтого цвета со специфическим запахом, хорошо растворим в горячих этиловом и метиловом спиртах, мало растворим в холодных органических растворителях, не растворим в воде. Препарат обладает



Рис. 13-12. Структурные формулы фурукумаринов, содержащихся в аммифурине.

фотосенсибилизирующей активностью, тонизирует гладкие мышцы кишечника и матки.

Сырьё — плоды амми большой (*Fructus Ammi majoris*) семейства зонтичных. Это крупное зонтичное растение, достигающее высоты 150 см и более. Содержание фурукумаринов в сырье должно быть не ниже 0,5%. Родина растения — Южная Европа, в России его культивируют в Краснодарском крае.

ТП состоит из следующих стадий.

1. Измельчение растительного сырья. Семена измельчают до размера частиц 0,5–1 мм. Степень измельченности оказывает большое влияние на выход фурукумаринов в процессе экстракции.

2. Экстракция сырья. В качестве экстрагента используют этиловый спирт-ректификат. Экстракцию ведут в реакторе с обратным холодильником кипящим спиртом (соотношение спирта к сырью равно 1:6). Экстракция продолжается 2 ч. Извлечение передевливают сжатым азотом. Экстрагируют сырьё 3 раза. Два первых извлечения передают на обработку, а третье используют для первичной экстракции новой порции сырья.

3. Вакуум-выпаривание и осаждение суммы фурукумаринов. Объединённые первое и второе извлечения упаривают в вакууме до кубового остатка приблизительно 1/6 первоначального объёма, затем кумарины осаждают при энергичном перемешивании с 2-кратным количеством воды. Смесь охлаждают до 2–4 °С. В течение суток выпадает смесь фурукумаринов со смолами, осадок отфильтровывают на нутч-филтре и промывают водой. Получают сумму фурукумаринов в виде смолки зелёного цвета.

4. Получение технического аммифурина.

- Сумму фурукумаринов заливают полуторным количеством горячей (80–82 °С) воды, перемешивают и получают кашицеобразную массу. К массе добавляют половинное (по отношению к фурукумари-

нам) количество гидроксида кальция и разбавляют равным по отношению к смеси объёмом горячей (80–85 °С) воды. Всё перемешивают 10–15 мин и оставляют на 1 ч. Фурукумарины переходят в водный раствор, а смолы и балластные вещества остаются в виде осадка. Вследствие расщепления лактонного цикла образуется кальциевая соль кумариновой кислоты (рис. 13-13). Кальциевая соль ароматической оксикислоты растворима в воде, раствор отфильтровывают от осадка балластных веществ на нутч-филт্রে. Осадок выбрасывают.

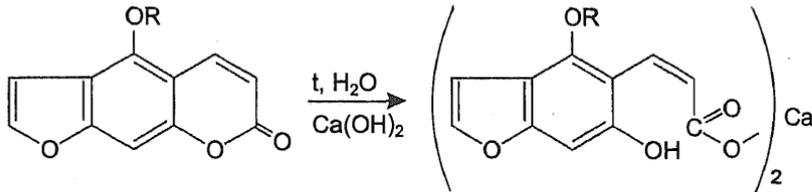


Рис. 13-13. Схема получения кальциевой соли кумариновой кислоты.

- Перевод соли в кумарины. Фильтрат в реакторе подкисляют хлороводородной кислотой до pH = 2 при перемешивании. Происходит образование α-пиронового (лактонного) кольца (рис. 13-14).

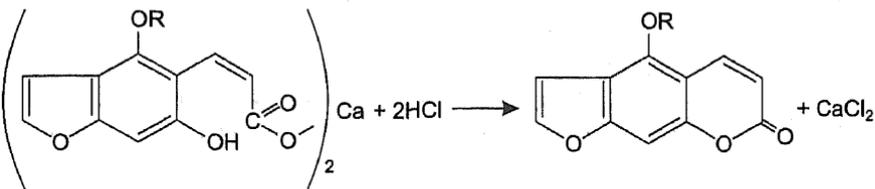


Рис. 13-14. Схема получения фурукумаринов.

- Экстракция жидкость-жидкость. Из водного раствора фурукумарины экстрагируют хлороформом семь раз. Для первой экстракции берут 2 части хлороформа на 10 частей водной фазы (1:5), остальные экстракции проводят при соотношении 1:10 при перемешивании в течение 5–10 мин.
- Выпарка. Объединённые хлороформные вытяжки упаривают до 1/8 первоначального объёма, затем до густоватой массы.
- Перекристаллизация. Густую массу заливают двумя объёмами этилового спирта и нагревают до кипения, горячий раствор фильтруют через обогреваемый фильтр, далее раствор помещают в холодиль-

ник на 6–8 ч при 4 °С для кристаллизации аммифурина. Кристаллы отфильтровывают и сушат в вакуум-сушилке. Получают технический аммифурин.

5. Получение фармакопейного продукта (перекристаллизация). Полученный кристаллический порошок заливают 10-кратным количеством спирта-ректификата и нагревают на водяной бане до кипения, раствор фильтруют через обогреваемый фильтр. Затем раствор охлаждают в холодильнике в течение 6–8 ч при 4 °С. Полученный осадок отфильтровывают, промывают охлаждённым спиртом, сушат в вакуум-сушилке. Получают фармакопейный аммифурин. Выход препарата составляет 50,2%, выход по кумаринам — приблизительно 36%.

В 80-х годах технология аммифурина модернизирована в ВИЛАРе выпускницей СПХФА О.К. Антоновой. Были внесены следующие изменения в стадию 4 (получение технического аммифурина).

- В качестве щелочного агента для расщепления лактонного цикла вместо оксида кальция был предложен 10% водный раствор гидроксида натрия в 2-кратном объёме по отношению к смолке суммы кумаринов. Процесс расщепления проводили при нагревании в течение часа. Балластные вещества из водного раствора удаляли не фильтрацией, а 2-кратным экстрагированием хлороформом.
- Хлороводородная кислота на стадии циклизации кумаринов была заменена фосфорной, добавляемой к водному раствору до $\text{pH} = 2\text{--}3$. Затем кумарины 4-кратно экстрагировали хлороформом.

Выход аммифурина по изменённой технологии составил 67,1% (увеличен за счёт сокращения потерь изопимпинеллина). В 1982 г. аммифурин, полученный по новой технологии, разрешён к применению в медицинской практике.

13.7. Анализ кумаринов

Количественное определение суммы кумаринов (гравиметрический метод) по методике, разработанной Г.К. Никоновым. Навеску из 25 г измельчённого сырья экстрагируют в установке типа «Сокслет» хлороформом в течение 5 ч. Из хлороформного извлечения отгоняют растворитель. Остаток заливают 50 мл 10% водного раствора гидроксида калия и нагревают на водяной бане (70–80 °С) в течение 5 мин. Затем водный раствор обрабатывают в делительной воронке хлороформом порциями по 25 мл 4–5-кратно, освобождают кумарины от балластных веществ (стеринов, спиртов, липидов, углеводов).

Балластные вещества переходят в хлороформ, а кумарины в виде калиевой соли кумариновой кислоты остаются в воде. Далее водный щелочной раствор подкисляют 20% водным раствором серной кислоты и извлекают кумарины хлороформом порциями по 25 мл 5–6 раз (проба на сухой остаток). Кумарины в виде лактонов переходят в хлороформное извлечение вместе с органическими кислотами. Для удаления органических кислот и фенолов хлороформное извлечение сначала обрабатывают 25 мл 5% раствора карбоната натрия, а далее водой. Хлороформный раствор кумаринов обезвоживают прокалённым сульфатом натрия, который отфильтровывают, а хлороформное извлечение заливают в предварительно взвешенную колбу. Хлороформ отгоняют, остаток высушивают при 70 °С до постоянной массы. Затем определяют содержание кумаринов в процентах от загруженного сырья.

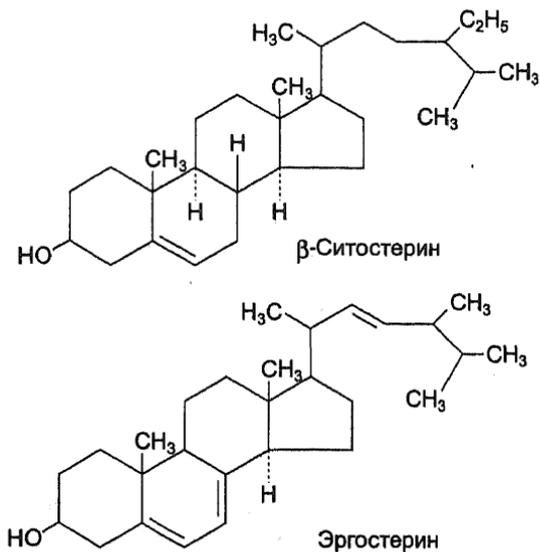
В препаратах кумарины определяют фотоколориметрическими методами по образованию вишнёво-красной окраски в щелочной среде с диазотированными соединениями. Возможно также использование спектрометрии, флюоресциметрии в УФ-области, предложены полярографические методы, хроматоспектрофотометрический и хроматополярографический методы.

К стеринам относят производные циклопентанофенантрена различной степени гидрирования, иногда полностью гидрированной системы (циклопентано-пергидрофенантрена). Описание некоторых соединений, относящихся к стероидам (стероидных алкалоидов, сапонинов и сердечных гликозидов), приведено в предыдущих главах. В этой главе рассмотрены фитостерины, фитоэкдизоны, витанолиды и брассино-стероиды, представляющие собой липофильные соединения, хорошо растворимые в маслах и органических растворителях (хлороформе, хлористом метиле), плохо растворимые в спирте, не растворимые в воде.

Фитостерины. Наиболее известные представители этой группы — эргостерин, ситостерин и стигмастерин, представляющие собой твёрдые белые кристаллические вещества. В растениях наиболее часто содержится β -ситостерин и эргостерин (рис. 14-1).

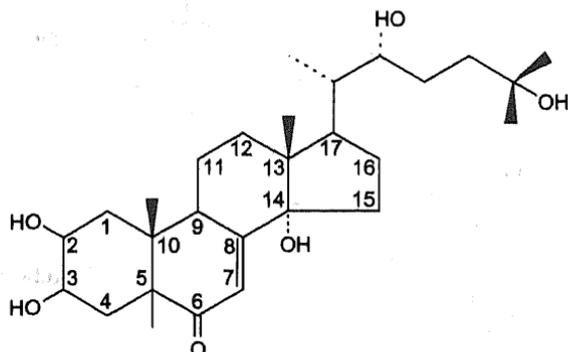
β -Ситостерин обнаружен, например, в коре ствола сливы африканской (*Pygeum Africanum*), где содержатся также следующие стеролы: β -ситостерол-3-О-глюкозид, β -ситостенон и кампестерол. Из хлороформного (или хлористометиленового) липидно-стерольного экстракта получены препараты Трианол, Таденан и Веро-Пигеум, используемые как средства лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Экдизоны (экдистероиды, фитоэкдизоны, фито-экдистероиды) — полиоксистероидные соединения, обладающие активностью гормонов (у насекомых они служат гормонами линьки). В основе химической структуры экдизонов находится гидрированная циклопентанофенантроновая группировка, к которой в положении C_{17} присоединяется алифатическая цепочка

Рис. 14-1. Структурные формулы β -ситостерина и эргостерина.

из восьми углеродных атомов (рис. 14-2). У всех экдизонов в положении C_6 находится кетогруппа, в положении C_3 и C_{14} — гидроксильные группы, а в положении C_7 — C_8 — двойная связь. Экдизоны обнаружены в папоротникообразных растениях (в десятых и сотых долях процента), в серпухе сухоцветной накапливается до 2% экдистероидов. Фитоэкдизоны в количестве 0,03—0,06% обнаружены также в корневищах и корнях левзеи софлоровидной (семейство астровые).

Экдизоны — твёрдые кристаллические вещества, оптически активные, хорошо растворимые в этаноле, метаноле, ацетоне и этила-

Рис. 14-2. Структурная формула α -экдизона.

цетате, плохо растворимые в хлороформе, не растворимые в петролейном эфире.

Они оказывают психостимулирующее и адаптогенное действия, усиливают синтез белка и могут быть использованы как анаболические средства.

Витанолиды — группа фитостероидов (выделены в 1968 г. израильскими учёными). Название произошло от названия индийского растения *Withania somnifera* (L.) Dunal. (семейство паслёновые). Витанолиды — полиоксистероиды (C-28), содержат в своём составе шестичленное лактонное кольцо. Для витанолидов характерно наличие кетогруппы в кольце А (при C₁), в их состав входят также 4β-гидрокси-5β,6β-эпоксигруппировки (рис. 14-3).

Витанолид витаферин А оказывает противоопухолевое и бактериостатическое действия. Некоторые витанолиды вызывают седативный и снотворный эффекты.

Брассиностероиды — новая группа фитогормонов, производных C₂₇-C₂₉-полиоксистероидов, обнаруженная в растениях (рис. 14-4).

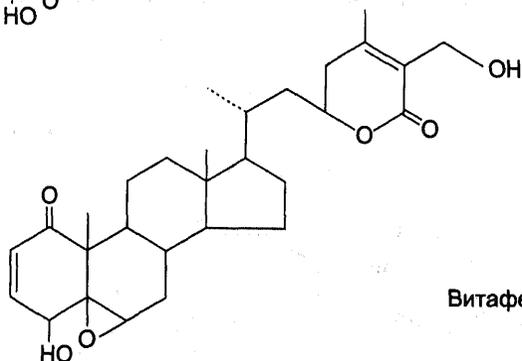
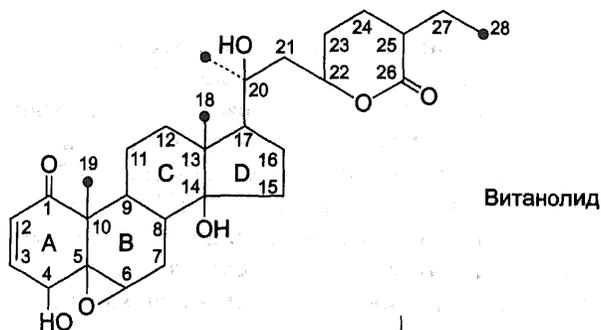


Рис. 14-3. Структурные формулы витанолида и витаферина А.

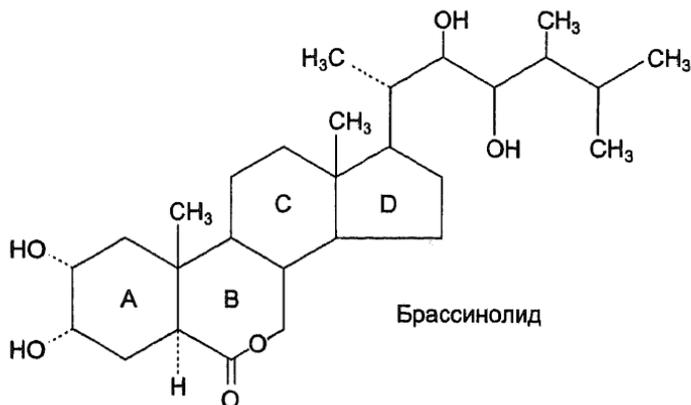


Рис. 14-4. Структурная формула брассинолида.

У многих соединений этой группы кольцо В — лактон либо циклокетон, а боковая цепь содержит различные функциональные группы. Наибольшее количество брассиностероидов содержится в пыльце растений, они обнаружены также в незрелых семенах, побегах и листьях. Брассиностероиды регулируют рост и развитие растений, повышают их устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

15.1. Характеристика и классификация

Лигнаны — природные вещества, состоящие из двух фенилпропаноидных групп, соединённых связью между вторыми углеродными атомами пропанового радикала (рис. 15-1). Впервые эти соединения описаны Хауортом и названы лигнанами.

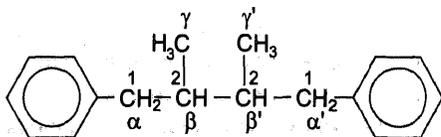


Рис. 15-1. Общая структурная формула лигнанов.

Классификация лигнанов, предложенная Фрайденбергом с соавт. (1961), подразделяет их на четыре группы: лигнаны, циклолигнаны, фуру-(2,3)-циклолигнаны и изолигнаны (рис. 15-2).

Иногда лигнаны содержатся в виде окисленных (α, α_1 или γ, γ_1) производных, относимых к монолигнанам или бис-эпоксилигнанам (рис. 15-3).

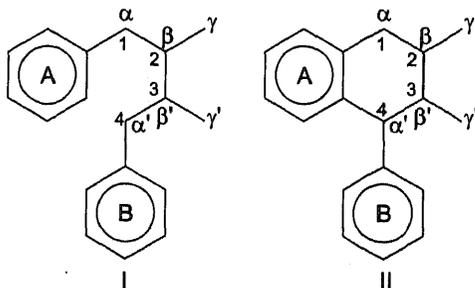
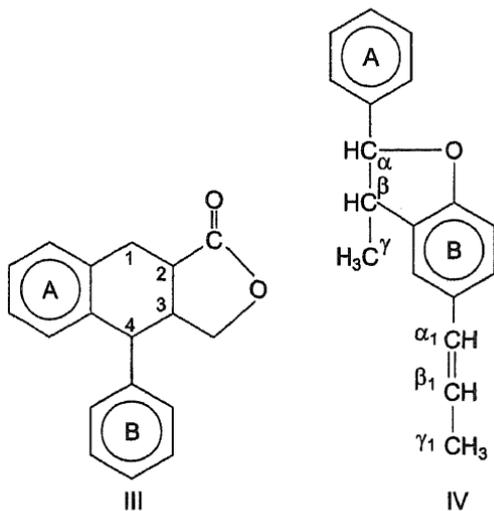


Рис. 15-2. Общие структурные формулы лигнанов (I), циклолигнанов (II), фуру-(2,3)-циклолигнанов (III) и изолигнанов (IV).



Продолжение рис. 15-2.

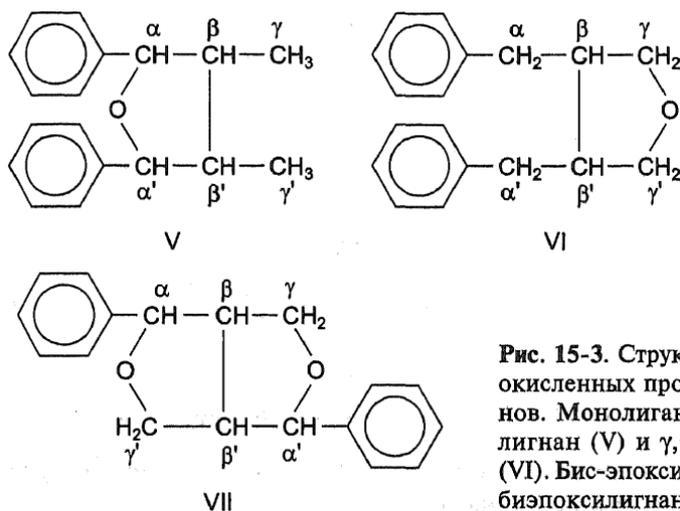


Рис. 15-3. Структурные формулы окисленных производных лигнана. Монолигнаны: α, α' -эпоксиглиган (V) и γ, γ' -эпоксиглиган (VI). Бис-эпоксиглиган: $\alpha, \gamma'-\gamma, \alpha'$ -биэпоксиглиган (VII).

Группа лигнана с димеризованными фенольными остатками молекулы, имеющая β, β' -связь в пропановой части, образует дибензилциклооктаны (рис. 15-4).

Лигнаны, связанные сложной эфирной связью с оксикоричными кислотами по β -положению пропановой цепочки, отнесены к циннамтолигнанами (рис. 15-5).

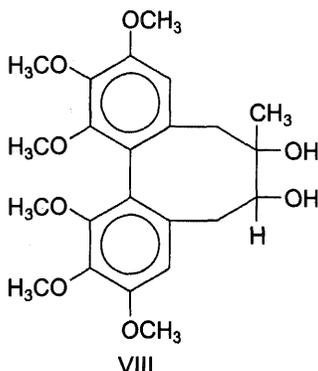


Рис. 15-4. Общая структурная формула дибензилциклооктанов (VIII).

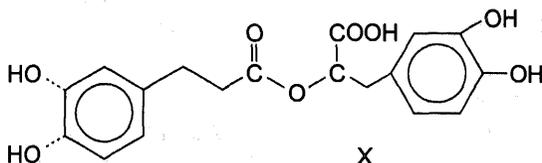
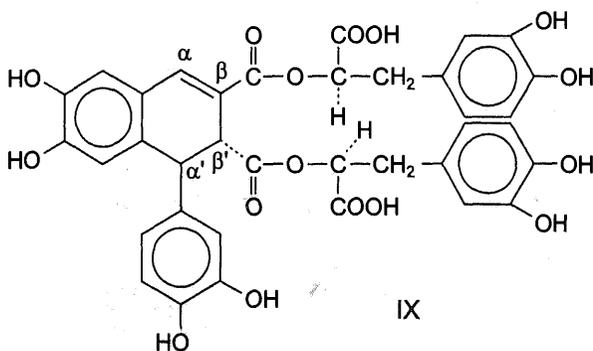


Рис. 15-5. Общие структурные формулы циннаметоллигнанов (IX и X).

Обнаружены и другие соединения лигнанов, в том числе с кумаринами, флавонами и ксантонами.

15.2. Физико-химические свойства

Лигнаны — твёрдые кристаллические вещества липофильной природы, хорошо растворимые в жирных, эфирных маслах и смолах, поэтому часто содержащиеся вместе с ними в клетках растений. Однако

лигнаны в отличие от эфирных масел не перегоняются с водяными парами, на чём основано их отделение от эфирных масел. Очистка лигнанов от жирных масел возможна методом адсорбционной хроматографии на оксиде алюминия и силикагеле.

Лигнаны хорошо растворимы в органических растворителях (хлороформе, дихлорэтано, эфире, бензоле, 96% спирте), плохо растворимы в воде.

В УФ-свете лигнаны светятся голубым или жёлтым цветом и обнаруживаются с помощью реактивов на фенольные соединения на хроматограммах.

Распространение в растениях и применение в медицине

Лигнаны широко распространены в растительном мире и выделены из 300 и более видов растений. В растительном сырье лигнаны содержатся как в виде генинов, так и гликозидов.

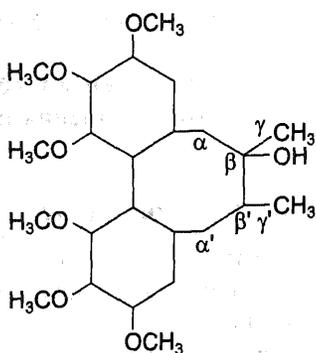
Многие фенилпропаноиды обладают антиоксидантными, мембраностабилизирующими, желчегонными, гиполипидемическими и антикоагулянтными свойствами. Производные кумаровой, феруловой и кофейной кислот обладают выраженной антибактериальной активностью, а производные коричной кислоты — противовирусной активностью, зависящей от цис-транс-изомерии пропанового радикала. Транс-производные 2-цианокоричной кислоты активнее соответствующих цис-изомеров. Как антиоксиданты при комбинированном токсическом поражении печени лигнаны в 2–5 раз сильнее токоферолов, оказывают также гепатопротективное действие. Многие вещества лигнановой природы обладают противоопухолевой активностью, вызывают желчегонный, слабительный, психостимулирующий эффекты.

15.3. Характеристика и технология препаратов, содержащих лигнаны

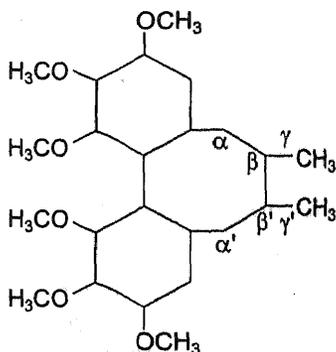
Из растительного сырья лигнаны экстрагируют этиловым эфиром, петролейным эфиром, бензолом, хлороформом или 96% спиртом. Иногда лигнаны выпадают из полученных извлечений в осадки, в частности при сгущении или охлаждении.

Настойка лимонника (*Tinctura Schizandrae*). Сырьём служат плоды, семена и кора стеблей лимонника китайского *Schizandra chinensis* (Furcz) Baill., семейство лимонниковые, распространённого в При-

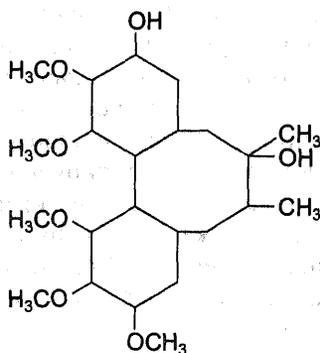
морском и Хабаровском краях. Это деревянистая лиана длиной до 10–15 м и толщиной 1–1,5 см. В лимоннике содержится до 10 лигнанов, из них основные — схизандрин, дезоксисхизандрин, γ -схизандрин и схизандрол (рис. 15-6).



Схизандрин



Дезоксисхизандрин



Схизандрол

Рис. 15-6. Структурные формулы схизандрина, дезоксисхизандрина и схизандрола.

В зрелых плодах и семенах содержится 4–5% лигнанов, в коре стеблей — 5–9%, в коре корневищ — 5–13%. Во всех частях растения обнаружены эфирные масла, наибольшее их количество — в коре стеблей (до 3%).

Настойку лимонника (1:5) получают при использовании в качестве экстрагента 95% этилового спирта. Технология настойки лимонника аналогична технологии настойки валерианы (см. раздел 4.4.5).

Стандартизируют настойку лимонника по содержанию суммы лигнанов в пересчёте на схизандрин (не менее 0,4%), сухому остатку (не менее 3%), спирту (не менее 85%). Препарат применяют при физической и умственной усталости, повышенной сонливости. Он оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, стимулирует сердечно-сосудистую систему и дыхание.

Экстракт элеутерококка жидкий (*Extractum Eleutherococci fluidum*). Сырьё — корневище с корнями элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., семейство аралиевые. Растение представляет собой кустарник высотой 1,5–3 м со стеблями, сплошь усеянными тонкими шипиками, и длинными корневищами. Произрастает в Приморском крае, реже в Приамурье, на Южном Сахалине. Содержит разнообразные гликозиды (элеутерозиды), природа которых полностью не выяснена, так как и гликозиды, и их генины — очень лабильные соединения. Один из них (элеутерозид А) относится к тритерпеновым гликозидам, элеутерозид В₁ — к кумаринам, а элеутерозид В — к лигнанам.

Элеутерозид В (сирингорезинол) — димер синапового спирта (рис. 15-7).

Лекарственное сырьё стандартизируют по содержанию суммы элеутерозидов (не менее 0,3%) и элеутерозид В (не менее 0,03%). В сырьё содержатся также эфирное масло, смолы, липиды, камедь, крахмал.

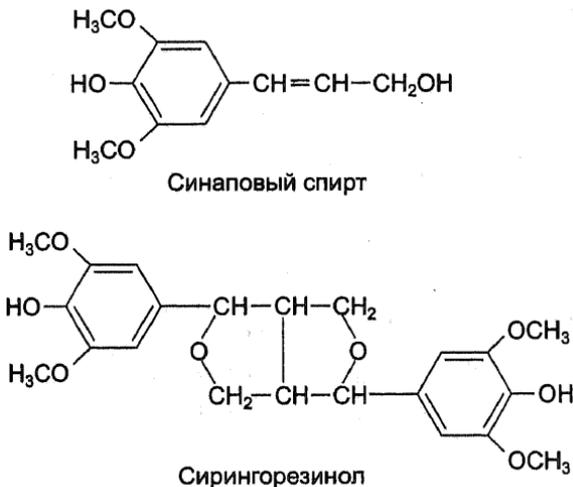


Рис. 15-7. Структурные формулы синапового спирта и элеутерозид В (сирингорезинола).

Жидкий экстракт элеутерококка готовят на 40% этаноле в соотношении 1:1. Метод получения — противоточная периодическая экстракция на батарее из пяти-шести перколяторов. Полученный экстракт отстаивают при температуре не ниже 10 °С в течение 2–3 сут и фильтруют на рамном фильтр-прессе.

Препарат стандартизируют по содержанию суммы элеутерозидов в пересчёте на элеутерозид В (не менее 0,12%) и спирта (не менее 33%). Жидкий экстракт элеутерококка назначают в качестве тонизирующего средства.

Подофиллин (*Podophyllinum*). Сырьё — корневища подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.) семейства барбарисовых. Это многолетнее травянистое растение высотой до 50 см с горизонтальным ползучим корневищем. Произрастает в Северной Америке. В России растение культивируют. Наравне с подофиллом щитовидным используют подофилл гималайский (*Podophyllum hexandrum* Royle). Лигнаны содержатся в корневищах обоих видов подофиллов и являются производными подофиллотоксина или пельтатина (табл. 15-1).

Таблица 15-1. Химическая структура лигнанов подофилла щитовидного

Группа лигнанов	Общая структурная формула	Лигнаны	R ₁	R ₂
Подофиллотоксин и его производные		Подофиллотоксин Подофиллотоксин-гликозид Дезоксиподофиллотоксин 4'-Деметилподофиллотоксин 4'-Деметилподофиллотоксингликозид	CH ₃ CH ₃ CH ₃ H H	OH О-глюкоза H OH О-глюкоза
Пельтатин и его производные		α-Пельтатин α-Пельтатингликозид β-Пельтатин β-Пельтатингликозид	H H CH ₃ CH ₃	OH О-глюкоза OH О-глюкоза

Подофиллин, смола подофилла, представляет собой суммарный препарат, содержащий не менее 40% α - и β -пелтатинов (циклолигнанных лактонов). Процессуальная схема получения препарата представлена на рис. 15-8.

Препарат представляет собой порошок серовато-жёлтого цвета, содержит смесь лигнанов и смолистых веществ. В суммарном количестве лигнанов на долю подофиллотоксина приходится 50–60%.

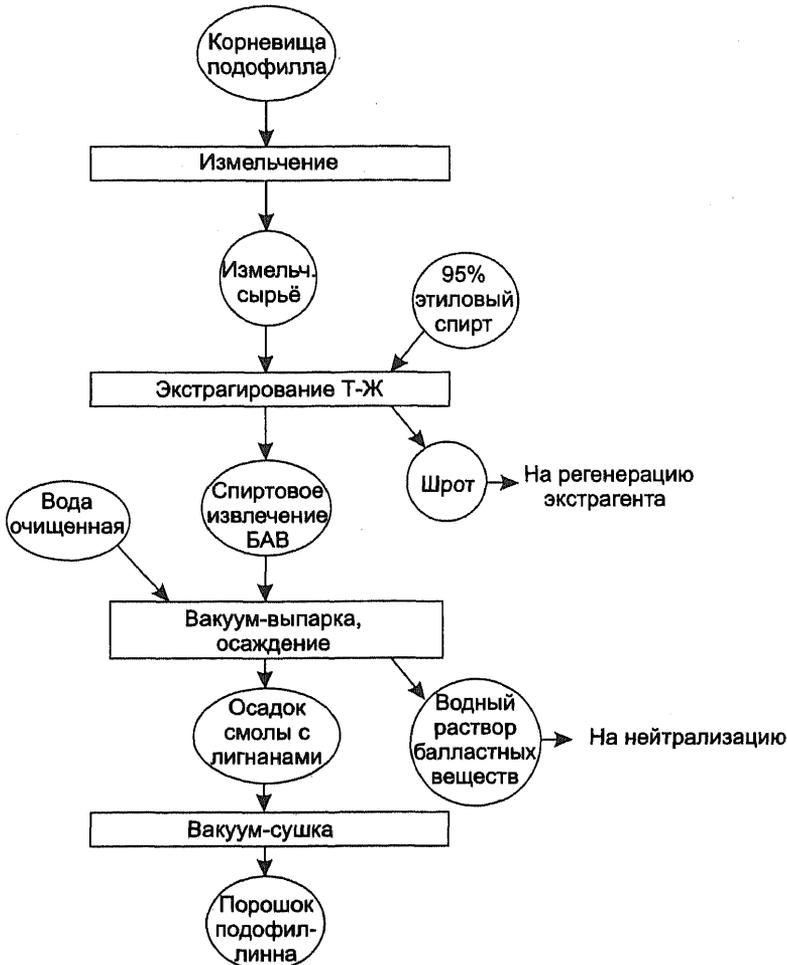


Рис. 15-8. Процессуальная схема получения подофиллина.

Подофиллин применяют в виде 10–12% спиртовых растворов как противоопухолевое средство для лечения злокачественных заболеваний кожи, кондилом, а также папиллом гортани и мочевого пузыря. Из подофиллина может быть выделен подофиллотоксин. С этой целью подофиллин (порошок) растворяют в хлороформе, фильтруют и из фильтрата осаждают подофиллотоксин пятикратным количеством петролейного эфира. Порошок отделяют, промывают на фильтре и сушат. Выход составляет 90% от теоретического содержания подофиллотоксина в подофиллине.

Силибор — препарат, содержащий сумму флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой (*Fructus Silybi mariani*) семейства астровых. Применяют при лечении гепатитов и цирроза печени.

Силибин (легалон, карсил) содержит флаволигнановое вещество, выделенное из плодов расторопши пятнистой. Обладает гепатопротективным действием, улучшает пищеварение, применяют при острых гепатитах, хронических заболеваниях печени.

16.1. Характеристика эфирных масел

К эфирным маслам относят летучие жидкие смеси органических веществ, содержащиеся в растениях и обуславливающие их запах. В составе эфирных масел находятся терпеноиды, углеводороды, спирты, сложные эфиры, лактоны, кетоны, ароматические соединения и т.д. Известно более 1000 соединений, выделенных из эфирных масел.

В эфирных маслах преобладают терпеноидные соединения и их кислородосодержащие производные. Терпеноидами называют соединения, построенные из изопреновых звеньев (C_5H_8).

Природные терпеноидные соединения, выделенные из эфирных масел, подразделяют на монотерпеноиды ($C_{10}H_{16}$ и $C_{10}H_{18}$), сесквитерпеноиды ($C_{15}H_{24}$ и $C_{15}H_{26}$), дитерпеноиды ($C_{20}H_{30}$ и $C_{20}H_{32}$), ароматические терпеноиды и фенилпропаноиды.

- К монотерпеноидам относят алифатические (ациклические), моноциклические и бициклические соединения.
 - К ациклическим соединениям относят, например, гераниол, содержащийся в маслах розовом, гераниевом и эвкалиптовом, из моноциклических наиболее известны лимонен и ментол (рис. 16-1). Лимонен выделен, например, из плодов тмина и укропа, ментол — из масла мяты.
 - Из бициклических монотерпеноидов наиболее распространены камфен, пинен и их кислородные производные борнеол, камфора (рис. 16-2).
- Широко распространены в эфиромасличных растениях сесквитерпеноиды, подразделяемые на алифатические (ациклические), моноциклические, бициклические и трициклические. Наиболее известны азулен и хамазулен, выделенные из цветков ромашки (рис. 16-3).

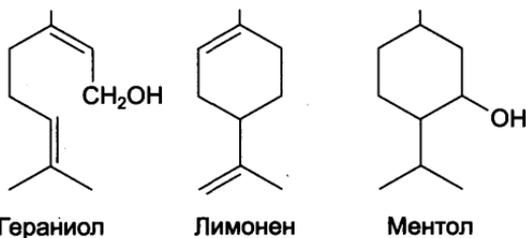


Рис. 16-1. Структурные формулы гераниола, лимонена и ментола.

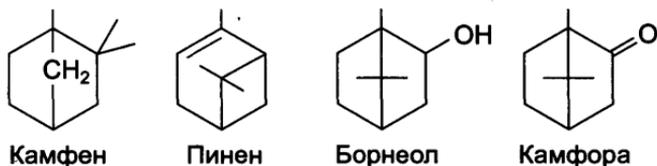


Рис. 16-2. Структурные формулы камфена, пинена, борнеола и камфора.

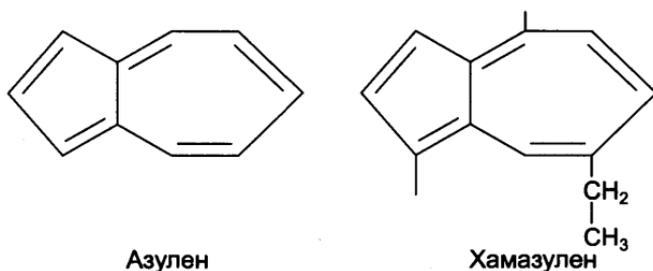


Рис. 16-3. Структурные формулы азулена и хамазулена.

В составе эфирных масел содержатся фенолы, например тимол (выделен из травы тимьяна), фенолпропаноидные соединения, например анетол (содержится в эфирном масле плодов аниса и фенхеля) (рис. 16-4). Лактонную группировку содержит сантонин, выделенный из цветков цитварной полыни (рис. 16-5).

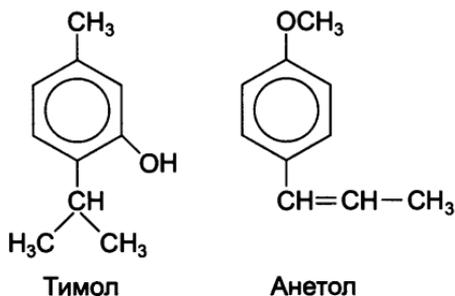


Рис. 16-4. Структурные формулы тимола и анетола.

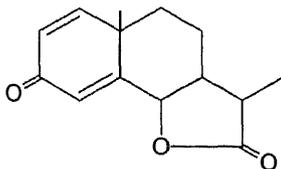


Рис. 16-5. Структурная формула сантонина.

16.2. Распространение и анализ эфирных масел

Наиболее часто эфирные масла содержатся в растениях семейств губоцветных, зонтичных, сложноцветных. Эфирные масла накапливаются в разных частях растений, преимущественно в плодах, в меньшей степени в листьях и стеблях. У хвойных растений эфирные масла содержатся в коре и древесине, у валерианы — в подземных органах. Качественный состав эфирных масел неоднороден. Для медицинских целей сырьё, содержащее эфирные масла, заготавливают от дикорастущих и (чаще) от культивируемых растений.

Методы анализа. Для количественного определения эфирного масла предложены экстракционные способы и методы, основанные на перегонке эфирного масла с водяным паром. Метод отгонки, разработанный А.С. Гинзбергом, принят ГФ XI. Качественный анализ состава эфирных масел осуществляют методами ГЖХ и ВЭЖХ.

16.3. Методы выделения эфирных масел

Существуют следующие методы выделения эфирных масел: поглощение эфирных масел животными жирами (анфлераж), маслами, сорбентами, механический способ (прессование), отгонка с водяным паром, экстрагирование летучими экстрагентами, экстрагирование сжиженными газами. Два первых метода позволяют выделять эфирные масла с небольшим выходом, поэтому большее применение нашли остальные методы.

- Перегонка с водяным паром — наиболее распространённый метод выделения эфирных масел, так как позволяет выделять смесь летучих компонентов при температуре ниже температуры их кипения. Отгонку их осуществляют при 99,5–99,8 °С независимо от температуры кипения отдельных компонентов (закон Дальтона, см. гл. 8).

- Если эфирное масло частично растворимо в воде или при длительном воздействии горячего пара изменяется природа соединений (изомеризация нестойких соединений, гидролиз в присутствии воды и т.д.), применяют их экстрагирование летучими экстрагентами. Это метод дороже, более трудоёмкий и сложный, чем предыдущий. Отсутствует растворитель, удовлетворяющий всем предъявляемым требованиям. Обычно используют петролейный эфир, бензол, спирт, но при этом наряду с эфирным маслом экстрагируются и сопутствующие вещества.
- Экстрагирование сжиженными газами. Используют углекислый газ, жидкий пропан, бутан и фтор-хлор производные метана (фреоны). Достоинства метода: высокая растворимость в сжиженных газах терпеноидов и сесквитерпенов, исключение воздействия высоких температур (экстрагирование ведут при 20 °С и давлении 8–9 атм), быстрота процесса (40–45 мин), возможность получения экстрактов, содержащих действующие вещества в нативном состоянии, возможность многократного использования экстрагента. Недостатки: необходимость использования сложного оборудования, работающего под давлением.

16.4. Применение эфирных масел

Компоненты эфирного масла обладают очень широким спектром терапевтического действия. Их используют, например, в качестве антисептических, спазмолитических, седативных, инсектицидных средств. Эфирные масла входят в состав различных препаратов, применяемых внутрь и оказывающих противовоспалительное, бактерицидное, спазмолитическое, сосудорасширяющее и другие действия. Наружно их используют в качестве болеутоляющих и раздражающих средств.

16.5. Производство алантона

Алантон — новогаленовый препарат, содержащий очищенную сумму веществ терпеноидной природы. Основными в составе препарата являются сесквитерпеновые лактоны: алантолактон и изоалантолактон (рис. 16-6), содержание их должно быть не менее 95%.

Сырьё — корни и корневища девясила высокого (*Rhizomata et Radices Inulae*). Девясил высокий (*Inula helenium L*, семейство астровые) — крупное многолетнее растение высотой 60–150 см. Корневище толстое, короткое, многоглавое, корни до 20 см длиной и 2–3 см толщиной. Сбор корней и корневищ осуществляют осенью с начала

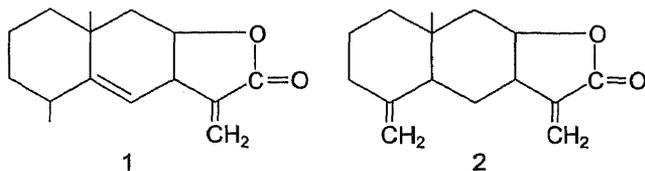


Рис. 16-6. Структурные формулы алантолактона (1) и изоалантолактона (2).

плодоношения до заморозков. Девясил произрастает в средней и южной полосах Европейской части России, на Кавказе, юге Западной Сибири, в Казахстане. Основные районы заготовки — Краснодарский и Ставропольский края. В подземной части растения содержатся инулин (20–40%), эфирное масло, состоящее из сесквитерпеновых соединений и других веществ (1–3%).

Технология производства алантона

Технологическая схема производства представлена на рис. 16-7.

- ТП-1. Получение спиртового извлечения. Экстрагирование измельчённого сырья 85% этиловым спиртом (соотношение 1:3) проводят в батарее перколяторов. Настаивание в головном экстракторе осуществляют 12 ч, затем извлечение сливают со скоростью 25 л/час. Извлечение представляет собой тёмно-оранжевую жидкость с плотностью 0,86 г/мл. Из отработанного шрота регенерируют спирт.
- ТП-2. Упаривание спиртового извлечения. Вещества терпеноидной природы легко летучи, поэтому отгонку спирта осуществляют при температуре не выше 50 °С. Процесс отгонки растворителя проводят в выпарном вакуум-циркуляционном аппарате при остаточном давлении 100–200 мм рт.ст. Извлечение упаривают до 2/5 первоначального объёма. К остатку добавляют очищенную воду в количестве, составляющем примерно 1/4 объёма концентрата, и продолжают вакуум-выпарку до объёма, равного 1/5 загруженной вытяжки. Остаток представляет собой густую массу с плотностью 1,11 г/см³, через некоторое время происходит кристаллизация остатка.
- ТП-3. Выделение терпеноидной фракции из водного остатка. Остаток в экстракторе с мешалкой смешивают с равным количеством хлористого метилена в течение 5 мин и аналогично процесс экстрагирования проводят второй раз. Хлористометиленовые вытяжки сливают. Остаток дополнительно трёхкратно по 20 мин экстрагируют таким же количеством хлористого метилена. Объединённые хлористометиленовые вытяжки обезвоживают прокалённым сульфатом

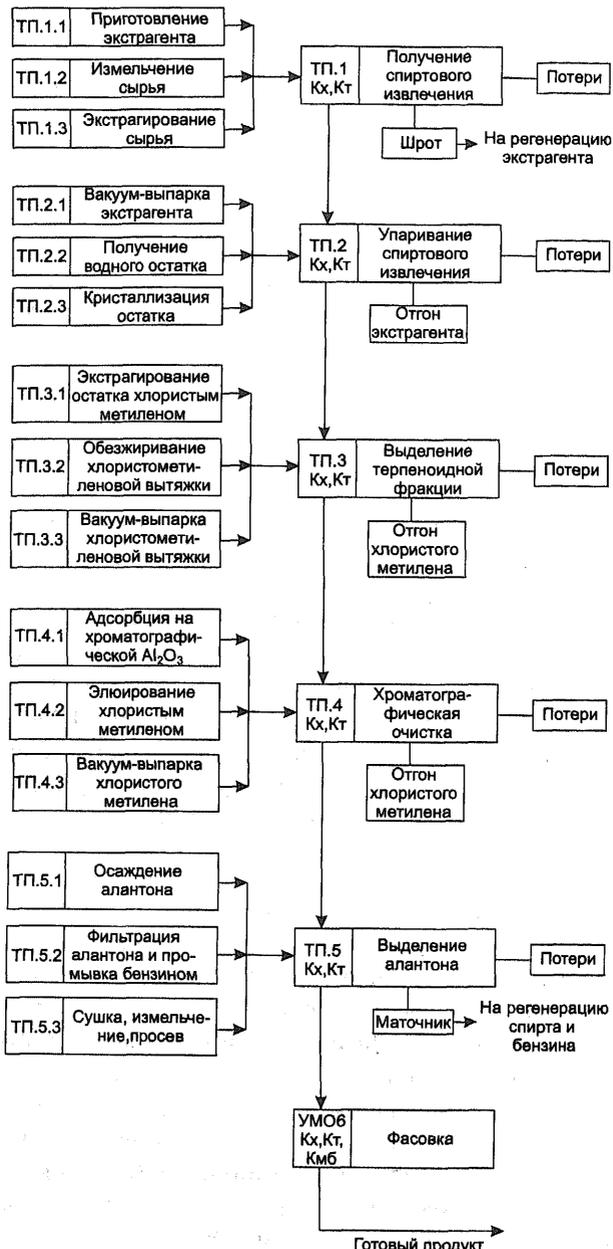


Рис. 16-7. Технологическая схема производства алантона.

натрия в течение 2 ч, раствор фильтруют. Осадок промывают хлористым метиленом. Хлористометиленовое извлечение упаривают до 1/10 первоначального объёма в вакуум-циркуляционном аппарате.

- ТП-4. Хроматографическая очистка. Полученный раствор очищают методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия II или III степени активности. Элюирование терпеноидов осуществляют хлористым метиленом со скоростью 4 л/ч до вымывания тёмно-жёлтой зоны сесквитерпеновых соединений. Полученный элюат упаривают до полной отгонки растворителя. Остаток представляет собой густую массу тёмно-жёлтого цвета.
- ТП-5. Выделение алантона. К остатку добавляют 30-кратное количество спирта-ректификата и при перемешивании постепенно добавляют равное количество воды очищенной. Смесь мутнеет, и при достижении плотности 0,88 г/см³ образуются жёлтые хлопья осадка, а при последующем добавлении воды — комки при плотности среды 0,895 г/см³. Суспензию сливают в кристаллизатор, где охлаждают до 0–5 °С. В течение 2 сут происходит кристаллизация алантона. Алантон отфильтровывают и на фильтре промывают четырёхкратным количеством бензина, охлаждённого до 0–5 °С. Осадок светлеет. Из маточников регенерируют этиловый спирт и бензин. Осадок сушат в шкафу с вытяжной вентиляцией при температуре не выше 40 °С в течение 10–12 ч. Высушенный алантон измельчают в шаровой мельнице, просеивают и фасуют. Выход алантона составляет 1% по сырью или около 70% от содержания в сырье.

Алантон представляет собой порошок жёлтого цвета, растворим в хлороформе и 95% спирте, не растворим в воде. Содержание сесквитерпеновых лактонов в препарате должно быть не ниже 95%.

Применение. Алантон применяют как противоязвенное средство, выпускают в виде таблеток по 0,1 г.

16.6. Иридоиды

Иридоиды — вещества растительного происхождения, монотерпеноидной природы, содержащие в своей структуре частично гидрированную циклопентапирановую систему.

Основная характеристика структуры иридоидов — наличие ненарушенной или нарушенной циклопентановой конфигурации в молекуле. Их рассматривают как группу монотерпеновых соединений растительного происхождения. Они содержат в своей структуре час-

тично гидрированную циклопентапирановую систему, их можно рассматривать как циклическое производное иридодиаля (рис. 16-8).

Типичные монотерпеноиды — летучие гидрофобные вещества, обнаруживаемые по запаху. Окисленные монотерпеноиды нелетучи и не могут быть обнаружены по запаху. Иридоиды хорошо растворимы в неполярных растворителях. Окисленные монотерпеноиды

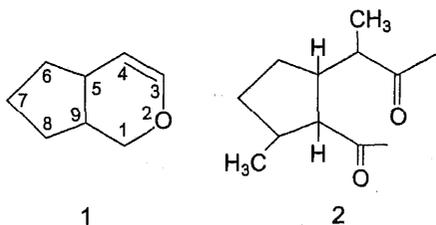


Рис. 16-8. Общие структурные формулы циклопентапирановой системы (1) и иридодиаля (2).

могут быть гликозидированы и содержатся в растениях в виде гликозидов (термин «иридоидные гликозиды» предложен в 1963 г.). К иридоидам относят компоненты эфирных масел типа иридодиаля. Из различных видов коровяка, вероники (семейство норичниковые) выделен иридоид аукубин [(1,6-диокси-8-оксиметилциклопентанпиран-3,7-диено)-1-β-D-глюкопиранозид] (рис. 16-9).

Иридоиды — оптически активные соединения различных химических классов: негликозидированные терпеноиды, альдегиды, лактоны, эфиры, гликозиды, алкалоиды. Наиболее изучены иридоидные гликозиды — псевдоиндиканы, представляющие собой кристалличес-

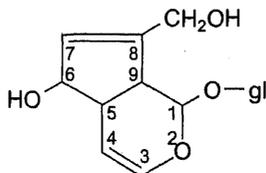


Рис. 16-9. Структурная формула аукубина.

кие вещества, растворимые в воде и спиртах и плохо растворимые в малополярных и неполярных органических растворителях. Эти соединения не устойчивы в кислых и щелочных средах, легко гидролизуются с образованием окрашенных (синих, чёрных) продуктов. Иридоидные гликозиды обнаружены лишь в растениях (во всех органах)

класса дудольных, их содержание равно 1% и более. Растения, содержащие иридоиды, применяют в народной медицине для лечения ран, воспалительных процессов, инфекций кожи. В тибетской медицине иридоиды применяют как жаропонижающие и противовоспалительные средства. Горечи монотерпеноидной природы улучшают аппетит. Псевдоиндиканы обладают антибактериальным действием. В корневищах и корнях валерианы обнаружены иридоиды валтрат, изовалтрат, ацевалтрат и другие, оказывающие возбуждающее действие на кошек. Иридоидные гликозиды рассматриваются в настоящее время как перспективный для поиска новых лекарственных препаратов класс природных соединений с антимикробными, фунгицидными, противоопухолевыми, седативными, тонизирующими, желчегонными, слабительными и другими свойствами.

Выделение иридоидных гликозидов из растений затруднено их лабильностью, чувствительностью к ферментам и кислотам, а ацилированных гликозидов — и к щелочам.

В производстве фитопрепаратов используют большое количество огнеопасных и взрывоопасных растворителей, а многие лекарственные вещества относятся к ядовитым и сильнодействующим соединениям. Поэтому к организации производства фитопрепаратов предъявляют следующие требования:

- наличие в цехах хорошей приточно-вытяжной вентиляции;
- использование герметичного оборудования;
- заземление оборудования и использование для передачи в аппараты экстрагентов и извлечений инертного газа и флегматизированного воздуха;
- наличие в цехах скрытой электропроводки, применение безопасных светильников;
- использование в производственном процессе взрывобезопасных насосов и компрессоров;
- использование аппаратчиками спецодежды, респираторов, соблюдение производственной гигиены.

Перечень и некоторые параметры основных широко используемых взрывоопасных и огнеопасных растворителей приведён в табл. 17-1.

Таблица 17-1. Некоторые параметры взрывоопасных и огнеопасных веществ

Вещество	Температура, °С		Взрыво- опасный компо- нент	Пределы взрывоопасной концентрации в % к объёму воздуха в помещении	
	самовос- пламене- ния	вспышки паров*		нижний	верхний
1	2	3	4	5	6
Ацетон	465	-18	пар	2,2	13,0
Дихлорэтан	413	+9	пар	6,2	16,0
Метанол (яд)	464	+8	пар	6,0	34,7
Эфир этиловый	164	-41	пар	1,7	4,9
Петролейный эфир	246-252	-18	пар	0,7-1,4	5,9-8,0

Окончание табл. 17-1

1	2	3	4	5	6
Спирт этиловый	365	12	пар	3,3	19,0

*Температура вспышки паров — наименьшая температура при нормальном давлении (760 мм рт.ст.), при которой пары жидкости достигают в воздухе над её поверхностью концентрации, достаточной для воспламенения их при приближении открытого пламени.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) в работающем помещении для некоторых используемых экстрагентов и реагентов отражена в табл. 17-2.

Таблица 17-2. Предельно допустимые концентрации реагентов, используемых в производстве

Реагент	Допустимая концентрация, мг/м ³
Метанол	5
Ацетон	200
Ксилол	50
Изопропиловый спирт	150
Этиловый спирт	1000
Дихлорэтан	10
Хлороформ	20
Эфир этиловый	300
Аммиак	20
Серная кислота	1
Соляная кислота	5
Уксусная кислота	5

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

Часть II.

Технология суммарных (галеновых) препаратов

Пояснение. За каждым из перечисленных вопросов или незаконченных утверждений следуют обозначенные буквой ответы или завершения утверждений. Выберите один ответ или завершение утверждения, наиболее соответствующее каждому случаю.

1. Утверждение «GMP — единая система требований по организации производства и контроля качества от начала переработки сырья до получения готового лекарственного препарата».

- А. Верно.
- Б. Ошибочно.
- В. Необходимо уточнение.

2. Сборник обязательных общегосударственных стандартов, нормирующих качество ЛС.

- А. ГОСТ Р 52249-2004.
- Б. Производственный регламент.
- В. Государственная фармакопея.
- Г. Фармакопейная статья предприятия.

3. Проведением какого анализа определяют доброкачественность растительного сырья?

- А. Товароведческого.
- Б. Качественного.
- В. Макроскопического.

4. Когда проводят сбор надземной части растения?

- А. Летом.
- Б. Весной.
- В. Осенью.
- Г. Весной и осенью.

5. Когда проводят сбор подземной части растения?

- А. Летом.
- Б. Весной.

В. Весной и осенью.

Г. Осенью.

6. При какой температуре подвергают сушке сочные плоды?

А. 40–60 °С.

Б. 80–100 °С.

В. 20–40 °С.

7. Какие органоиды характерны только для растительной клетки?

А. Митохондрии.

Б. Пластиды.

В. Лизосомы.

Г. Рибосомы.

8. Плазмодесмы — это

А. цитоплазматические тяжи, посредством которых осуществляется передача раздражений и активное передвижение некоторых веществ;

Б. сложные системы каналов и полостей, содержащие рибосомы;

В. клетки, участвующие в фотосинтезе.

9. Образовательная ткань.

А. Ткань роста, состоящая из молодых, делящихся меристемных клеток.

Б. Создаёт основную массу растения, состоит из живых паренхимных клеток.

В. Выполняет функцию опоры, состоит из клеток с сильно утолщёнными оболочками, одревесневших клеток.

10. Когда проводят сбор коры растений?

А. Летом.

Б. Весной.

В. Осенью.

Г. Весной и осенью.

11. Что относится к проводящим тканям?

А. Ксилема.

Б. Колленхима.

В. Склеренхима.

12. Указать основной компонент клеточной стенки.

А. Крахмал.

Б. Целлюлоза.

В. Белок.

13. В каком виде пластид образуется крахмал?

- А. В хромопластах.
- Б. В хлоропластах.
- В. В лейкопластах.

14. В каких органоидах растительной клетки накапливаются продукты вторичного метаболизма?

- А. В пластидах.
- Б. В вакуолях.
- В. В митохондриях.

15. Какая ткань выполняет защитную функцию в растениях?

- А. Меристема.
- Б. Флоэма.
- В. Эпидермис.

16. В каком виде пластид осуществляется образование из углекислого газа и воды органических веществ?

- А. В хромопластах.
- Б. В хлоропластах.
- В. В лейкопластах.

17. В каких органах растений находятся устьица?

- А. В плодах.
- Б. В стеблях.
- В. В корнях.
- Г. В листьях.

18. Какие вещества быстрее экстрагируются водой из растительного сырья?

- А. Глюкоза.
- Б. Натрия хлорид.
- В. Сахароза.

19. В какой последовательности экстрагируются молекулы перечисленных веществ?

- А. Магния хлорид.
- Б. Натрия хлорид.
- В. Натрия тартрат.

20. Что служит движущей силой процесса экстрагирования растительного сырья?

- А. Поверхность сырья.
- Б. Вязкость экстрагента.
- В. Разность концентраций БАВ в сырье и экстрагенте.

21. Какое содержание тяжёлых металлов допустимо в экстрактах?
- А. Не выше 0,05%.
 - Б. Не выше 0,001%.
 - В. Не выше 0,01%.
22. С какой целью в технологии галеновых препаратов используют сжиженные газы?
- А. Сушка экстрактов.
 - Б. Очистка извлекаемых веществ.
 - В. Экстрагирование лекарственных веществ.
23. Для чего используют в технологии беленного масла раствор аммиака?
- А. Для связывания кислот.
 - Б. Для создания изоэлектрической точки.
 - В. Для выделения оснований алкалоидов.
24. Какой метод более рационален для регенерации спирта из шрота?
- А. Подача «глухого» пара в рубашку.
 - Б. Подача «глухого» пара в рубашку и «острого» пара в барбатер.
 - В. Подача «острого» пара под давлением сверху на слой отработанного растительного материала.
25. Какой экстрагент используется для получения жидких экстрактов?
- А. Вода.
 - Б. Водно-спиртовой раствор.
 - В. Хлороформ.
26. Какой метод очистки от смол применяют при получении спиртовых экстрактов красавки и горицвета весеннего?
- А. Кипячение.
 - Б. Замена растворителя (спирта на воду).
 - В. Хроматографическая колоночная адсорбция.
27. Каким образом можно уменьшить гидростатический эффект при вакуум-выпарке?
- А. Увеличением температуры нагрева.
 - Б. Созданием более глубокого вакуума.
 - В. Изменением толщины слоя испаряемой жидкости.
28. Какие вакуум-выпарные установки более эффективны при концентрировании извлечений?
- А. Вакуум-циркуляционные с естественной циркуляцией извлечения.

Б. Вакуум-циркуляционные с принудительной циркуляцией извлечения.

В. Центритерм.

29. В каком случае создаётся наибольшая температурная депрессия?

А. В начале процесса выпаривания.

Б. При упаривании половины экстрагента.

В. В период отгонки $3/4$ объёма экстрагента.

30. Как можно увеличить разность концентраций между растительным сырьём и экстрагентом?

А. Измельчением сырья.

Б. Перемешиванием сырья в слое экстрагента.

В. Увеличением времени экстрагирования.

31. Какой этап экстрагирования в наибольшей степени влияет на его скорость?

А. Диффузия в ламинарном подслое.

Б. Диффузия в слое экстрагента.

В. Диффузия в растительных тканях (клетках).

32. При каком методе периодического экстрагирования достигается наибольший выход лекарственных веществ?

А. Мацерация.

Б. Перколяция.

В. Циркуляционная экстракция.

33. Какая подача экстрагента в перколятор создаёт лучшие гидродинамические условия в слое растительного сырья?

А. Сверху на слой.

Б. Снизу под слой.

В. Снизу при создании вакуума в экстракторе.

34. Для каких извлечений (по природе экстрагента) при получении сухих экстрактов можно использовать струйно-распылительные сушилки?

А. Спирто-водных.

Б. Водных.

В. Эфирных.

35. Какие методы очистки используют при получении густых и сухих экстрактов?

А. Экстракция жидкость-жидкость.

Б. Замена одного растворителя другим (фракционное осаждение балластных веществ).

В. Колоночная хроматография.

36. Какой метод экстрагирования создаётся при применении аппарата «Сокслет»?
- А. Мацерация
 - Б. Перколяция.
 - В. Циркуляционная экстракция.
37. Какое количество растительного материала необходимо для изготовления 200 л жидкого экстракта крушины?
- А. 50 кг.
 - Б. 100 кг.
 - В. 200 кг.
38. Какой метод удаления белков используют при получении экстрактов (трилистника, солодкового корня)?
- А. Замена растворителя.
 - Б. Кипячение.
 - В. Создание изоэлектрической точки (изменение значения рН).
39. Какой метод удаления белков и полисахаридов используют при получении сухих экстрактов (например, экстракта полыни)?
- А. Кипячение.
 - Б. Хроматографическая адсорбция.
 - В. Спиртоочистка.
40. Какое количество жидкого экстракта можно получить из 100 кг растительного сырья?
- А. 300 л.
 - Б. 50 л.
 - В. 100 л.
41. Какие физико-химические процессы происходят при экстрагировании растительного сырья?
- А. Диффузия.
 - Б. Десорбция.
 - В. Растворение.
 - Г. Диализ.
 - Д. Все перечисленные выше.
42. Какой показатель рассчитывают путём определения объёма воды очищенной, удерживаемой 1 г лекарственного растительного сырья после отжатия его в перфорированном стакане инфундирки?
- А. Расходный коэффициент.
 - Б. Коэффициент водопоглощения.
 - В. Фактор замещения.
 - Г. Коэффициент увеличения объёма.

43. Расходный коэффициент — это

- А. количество вещества, используемое для получения заданного количества препарата;
- Б. отношение массы исходных компонентов к массе готового продукта;
- В. отношение массы готового продукта к массе исходных материалов;
- Г. отношение массы материальных потерь к массе исходных материалов.

44. Какую сушилку относят к сушилкам контактного типа?

- А. Вальцовую вакуум-сушилку.
- Б. Распылительную сушилку.
- В. Ленточную сушилку.
- Г. Сублимационную сушилку.

45. Какой метод пригоден для сушки термолабильных веществ?

- А. Сублимационный.
- Б. Псевдооживление.
- В. Распылительный.
- Г. Инфракрасный.

46. Что входит в состав фитопрепаратов индивидуальных веществ?

- А. Только индивидуальное действующее вещество.
- Б. Сумма действующих веществ.
- В. Сопутствующие вещества.
- Г. Комплексные соединения.
- Д. Смолы.

47. Что входит в состав новогаленовых препаратов?

- А. Сумма действующих веществ.
- Б. Только индивидуальное действующее вещество.
- В. Вспомогательные вещества.
- Г. Сопутствующие вещества.
- Д. Балластные вещества.
- Е. Красящие вещества.
- Ж. Смолы.

48. Каким методом получают масляные экстракты?

- А. Реперколяция.
- Б. Противоточная экстракция.
- В. Мацерация с нагреванием.

49. Циркуляционная экстракция — это

- А. мацерация с циркуляцией экстрагента;

- Б. экстракция в поле центробежных сил;
- В. многократная экстракция одной и той же порции сырья одной порцией экстрагента.

50. Какое количество травы ландыша необходимо для получения 120 л настойки?

- А. 12 кг.
- Б. 24 кг.
- В. 120 кг.
- Г. 60 кг.
- Д. 40 кг.

51. Каким способом осуществляют очистку настоек?

- А. Диализ.
- Б. Высаливание.
- В. Спиртоочистка.
- Г. Отстаивание и фильтрация.
- Д. Сорбция.

52. Указать стадии технологической схемы производства настоек методом мацерации.

- А. Настаивание, слив готовой вытяжки, фильтрование, фасовка.
- Б. Настаивание, слив готовой вытяжки, фильтрование, упаривание.
- В. Настаивание, слив готовой вытяжки, отстаивание, фильтрование, стандартизация, фасовка.
- Г. Настаивание, слив готовой вытяжки, стандартизация.
- Д. Настаивание, упаривание, стандартизация, фасовка.

53. Какое количество сырья и экстрагента ($K_n=1,5$) следует взять для получения 120 л настойки зверобоя?

- А. 12 кг сырья и 138 л экстрагента.
- Б. 60 кг сырья и 210 л экстрагента.
- В. 120 кг сырья и 300 л экстрагента.
- Г. 24 кг сырья и 156 л экстрагента.
- Д. 6 кг сырья и 129 л экстрагента.

54. Каков режим отстаивания настоек в соответствии с ГФ XI?

- А. При 10–15 °С в течение 2 сут.
- Б. При температуре не выше 10 °С в течение 2 сут.
- В. При 2–4 °С в течение 5 сут.
- Г. При 5–8 °С в течение 12 ч.
- Д. При 15–20 °С в течение 2 сут.

55. Какой экстрагент используют при производстве жидких экстрактов?

- А. Вода.

- Б. Эфир петролейный.
- В. Эфир диэтиловый.
- Г. Спирто-водные растворы.
- Д. Хлороформ.

56. Как осуществляют очистку жидких экстрактов от балластных веществ?

- А. Кипячением вытяжки.
- Б. Осаждением 96% спиртом этиловым.
- В. Применением адсорбентов.
- Г. Жидкостной экстракцией.
- Д. Отстаиванием при температуре не выше 10 °С в течение 2 сут и фильтрованием.

57. Указать количество влаги, регламентируемое ГФ XI для сухих экстрактов.

- А. Не более 5%.
- Б. Не менее 3%.
- В. Не менее 1%.
- Г. Не более 10%.
- Д. Не более 25%.

58. В каком соотношении в соответствии с требованием ГФ XI готовят жидкие экстракты?

- А. 1:10.
- Б. 1:5.
- В. 1:1.

59. Выбрать основное отличие жидких экстрактов-концентратов от обычных жидких экстрактов.

- А. Использование различных методов очистки.
- Б. Использование различных методов стандартизации.
- В. Использование различного оборудования.
- Г. Использование спирта низкой концентрации.
- Д. Использование сырья с различной степенью измельченности.

60. Что относится к статическим одноступенчатым методам экстракции?

- А. Ремецерация.
- Б. Мацерация с циркуляцией экстрагента.
- В. Бисмацерация.
- Г. Дробная перколяция.
- Д. Мацерация.

61. Что относится к статическим прямоточным многоступенчатым методам экстракции?

- А. Мацерация.
- Б. Перколяция.
- В. Реперколяция.
- Г. Ремацерация.

62. В каких выпарных аппаратах используют тепло вторичного пара?

- А. Центритерм.
- Б. Многокорпусная установка.
- В. Аппарат с принудительной циркуляцией.

63. Что называют влажностью лекарственного растительного сырья?

- А. Потеря в массе при высушивании свежезаготовленного сырья.
- Б. Потеря в массе сырья за счёт связанной воды, которую обнаруживают при высушивании до постоянной массы при 200 °С.
- В. Потеря в массе сырья за счёт гигроскопической влаги и летучих веществ, которую обнаруживают при высушивании до постоянной массы при 100–105 °С.
- Г. Потеря в массе сырья за счёт гигроскопической влаги и летучих веществ, которую обнаруживают при сжигании сырья и последующем прокаливании при 500 °С.

Пояснение. Каждый из нижеприведённых и пронумерованных вопросов **64–108** содержит варианты ответов, из которых правильными могут быть несколько.

64. НД, которой следует руководствоваться технологу при производстве лекарственных препаратов.

- А. Фармакопейная статья предприятия.
- Б. Производственный регламент.
- В. ОСТ 64-02-003-2002.
- Г. Технические условия.

65. Какова последовательность этапов заготовки растительного сырья?

- А. Сушка сырья.
- Б. Организация заготовки.
- В. Сбор сырья и первичная обработка.
- Г. Стандартизация сырья.
- Д. Упаковка и хранение сырья.

66. Подлинность сырья определяют проведением следующих анализов.

- А. Макроскопического.
- Б. Микроскопического.

В. Количественного химического.

Г. Качественного химического.

67. Какие показатели определяют при проведении товароведческого анализа растительного сырья?

А. Влажность.

Б. Зольность.

В. Качественный состав БАВ.

Г. Количественное содержание БАВ.

68. Указать последовательность операций в технологии культивирования биомассы.

А. Нарботка сырой биомассы.

Б. Получение посевного материала.

В. Сушка, фасовка, упаковка.

Г. Приготовление питательной среды.

Д. Стерилизация питательной среды.

69. С какими целями могут быть использованы культуры клеток растений?

А. В биосинтезе вторичных метаболитов *de novo*.

Б. Для биотрансформации химических соединений.

В. Как модель для решения теоретических вопросов.

Г. Для крупномасштабного получения вирусных препаратов.

70. В каких фитопрепаратах определяют сухой остаток?

А. В сухих экстрактах.

Б. В новогаленовых препаратах.

В. В настойках.

Г. В жидких экстрактах.

71. Какие методы удаления пектиновых веществ используют при получении галеновых препаратов?

А. Создание изoeлектрической точки.

Б. Ферментация.

В. Замена одного растворителя другим.

72. Что необходимо учитывать при загрузке перколяторов сырьём?

А. Пористость (порозность) слоя сырья.

Б. Плотность слоя.

В. Извилистость капилляров в слое.

Г. Набухаемость сырья.

73. При вакуум-выпаривании каких извлечений необходимо использовать поверхностные конденсаторы, а не конденсаторы смешения?

А. Водных.

- Б. Спирто-водных.
В. Эфирных.
74. Какие разделы включает технологический регламент?
А. Характеристика готового продукта.
Б. Технологическая схема производства.
В. Аппаратурная схема производства.
Г. Спецификации оборудования.
Д. Материальный баланс.
Е. Описание технологического процесса.
75. Какие побочные явления возникают при выпаривании?
А. Пенообразование и брызгоунос.
Б. Температурная депрессия.
В. Массопередача.
Г. Инкрустация.
Д. Гидростатический эффект.
76. Что относят к сушилкам конвективного типа?
А. Вальцовую вакуум-сушилку.
Б. Распылительную сушилку.
В. Ленточную сушилку.
Г. Полочную вакуум-сушилку.
Д. Сублимационную сушилку.
77. Ректификация — это
А. процесс перегонки с водяным паром;
Б. перегонка с частичной дефлегмацией;
В. многократно повторяющийся процесс частичного испарения с последующей конденсацией образующихся паров;
Г. многократная дистилляция, сопровождающаяся массо- и теплообменом.
78. Какова последовательность стадий и операций при приготовлении горькоминдальной воды?
А. Перегонка.
Б. Стандартизация.
В. Фасовка, упаковка.
Г. Получение жмыха семян миндаля.
Д. Настаивание.
79. Что может служить исходным сырьём для приготовления горькоминдальной воды?
А. Жмых семян персика.
Б. Обезжиренные семена миндаля.

- В. Жмых семян абрикоса.
- Г. Концентрат горькоминдальной воды.
- Д. Жмых семян вишни и сливы.

80. Что входит в состав галеновых препаратов?

- А. Только индивидуальное действующее вещество.
- Б. Сумма действующих веществ.
- В. Балластные соединения.
- Г. Сопутствующие вещества.

81. От чего зависит скорость молекулярной диффузии?

- А. От температуры.
- Б. От радиуса диффундирующих молекул.
- В. От вязкости среды.
- Г. От разности концентраций на границе фаз.
- Д. От площади межфазной поверхности.
- Е. От атмосферного давления.
- Ж. От толщины диффузного слоя.

82. Что используют для очистки извлечений при получении экстрактов?

- А. Отстаивание.
- Б. Ионный обмен.
- В. Смену растворителей.
- Г. Высаливание.
- Д. Кипячение.

83. Перечислить способы очистки при получении новогаленовых препаратов.

- А. Смена растворителя.
- Б. Высаливание.
- В. Электролиз.
- Г. Жидкостная экстракция.
- Д. Колоночная хроматография.

84. Перечислить методы очистки соков из растительного сырья.

- А. Нагревание.
- Б. Центрифугирование образовавшихся осадков.
- В. Ультрафильтрация.

...а высокой концентрации.

...от на скорость процесса экстракции?

... процесса извлечения.

...ций.

...рья.

Г. Температура.

Д. Вязкость экстрагента.

86. Какие явления возникают при экстракции растительного сырья?

А. Осмос экстрагента внутрь клетки.

Б. Десорбция.

В. Растворение клеточного содержимого.

Г. Диффузия.

Д. Адсорбция.

87. Какие способы относят к статическим способам экстракции растительного сырья?

А. Мацерация.

Б. Дробная мацерация.

В. Непрерывное противоточное экстрагирование.

Г. Перколяция.

Д. Реперколяция.

88. Какие способы получения настоек регламентирует ГФ XI?

А. Реперколяция.

Б. Дробная мацерация.

В. Мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента.

Г. Вихревая экстракция.

Д. Перколяция.

89. По каким показателям оценивают качество настоек в соответствии с ГФ XI?

А. Содержание спирта.

Б. Содержание тяжёлых металлов.

В. Содержание сухого остатка.

Г. Содержание действующих веществ.

Д. Влажность.

90. Какие показатели проверяют при оценке качества жидких экстрактов?

А. Содержание спирта.

Б. Содержание действующих веществ.

В. Содержание влаги.

Г. Плотность.

Д. Сухой остаток.

91. Какова последовательность технологических стадий и операций при получении сухих экстрактов.

А. Очистка извлечения.

Б. Подготовка исходных материалов.

- В. Анализ готового продукта и стандартизация.
- Г. Проведение процесса экстракции.
- Д. Рекуперация спирта из отработанного сырья.
- Е. Сушка.
- Ж. Выпаривание.

92. Какие экстрагенты используют для изготовления сухих экстрактов?

- А. 30% этиловый спирт.
- Б. 70% этиловый спирт.
- В. Диэтиловый эфир.
- Г. Ацетон.
- Д. Вода.

93. Какими способами получают жидкие экстракты?

- А. Мацерация.
- Б. Ремацерация.
- В. Перколяция.
- Г. Реперколяция.
- Д. Растворение.

94. Каково соотношение лекарственного сырья и готовой продукции при производстве экстрактов-концентратов?

- А. 1:5.
- Б. 1:10.
- В. 1:50.
- Г. 1:1.
- Д. 1:2.

95. По каким показателям производят оценку сухих экстрактов?

- А. Сухой остаток.
- Б. Содержание влаги.
- В. Плотность.
- Г. Содержание спирта.
- Д. Содержание действующих веществ.

96. Какие методы очистки вытяжки используют при производстве густых экстрактов?

- А. Отстаивание.
- Б. Применение адсорбентов.
- В. Спиртоочистка.
- Г. Кипячение.
- Д. Центрифугирование.

97. Что используют для проведения непрерывного противоточного экстрагирования?

- А. Дискový диффузионный аппарат.
- Б. Установку «Сокслет».
- В. Пружинно-лопастной экстрактор.
- Г. Смеситель.
- Д. Батарею диффузоров.

98. Какие способы экстракции относят к динамическим?

- А. Перколяция.
- Б. Циркуляционная экстракция.
- В. Мацерация.
- Г. Реперколяция.
- Д. Вихревая экстракция.

99. Какие виды сушки используют для высушивания сухих экстрактов?

- А. Распылительная сушка.
- Б. Вакуумная сушка.
- В. Сушка токами высокой частоты.
- Г. Сублимационная сушка.

100. Какие вспомогательные вещества используют для разбавления сухих экстрактов с завышенным содержанием действующих веществ?

- А. Аэросил.
- Б. Полиэтиленоксид.
- В. Декстрин.
- Г. Лактоза.
- Д. Сорбит.

101. Каковы основные отличия новогаленовых препаратов от галеновых?

- А. Устранено побочное действие ряда балластных веществ.
- Б. Высокая степень очистки извлечений.
- В. Содержание комплекса веществ в нативном состоянии.
- Г. Возможность применения в виде инъекционных растворов.
- Д. Стандартизация по БАВ.

102. Какова последовательность стадий технологической схемы производства галеновых препаратов.

- А. Экстракция лекарственного растительного сырья.
- Б. Выпаривание, сушка.
- В. Очистка извлечения.

Г. Получение лекарственной формы.

Д. Стандартизация.

103. Какие методы экстракции используют при получении извлечений в производстве новогаленовых препаратов?

А. Противоточная экстракция.

Б. Перколяция.

В. Дробная мацерация.

Г. Реперколяция.

Д. Циркуляционная экстракция.

104. Какие экстрагенты используют при получении новогаленовых препаратов?

А. Спирт этиловый.

Б. Вода.

В. Водные растворы солей.

Г. Водные растворы кислот, щёлочей.

Д. Хлороформ.

105. Что используют для проведения очистки в системах жидкость—жидкость?

А. Экстрактор Гончаренко.

Б. Батарею перфораторов.

В. Колонный экстрактор.

Г. Батарею перколяторов.

Д. Пружинно-лопастной экстрактор.

106. Указать методы экстракции свежего растительного сырья.

А. Мацерация.

Б. Бисмацерация.

В. Перколяция.

Г. Реперколяция.

Д. Противоточная экстракция.

107. Что изготавливают из свежего растительного сырья?

А. Настойки.

Б. Экстракты.

В. Соки.

Г. Препараты индивидуальных веществ.

Д. Новогаленовые препараты.

108. Указать нормативные документы на лекарственное растительное сырьё.

А. Патент.

Б. Фармакопейная статья.

В. ГОСТ.

Г. Технические условия.

Часть III.

Технология новогаленовых препаратов и индивидуальных соединений

Пояснение. За каждым из перечисленных вопросов или незаконченных утверждений следуют обозначенные буквой ответы или завершения утверждений. Выберите один ответ или завершение утверждения, наиболее соответствующее каждому случаю.

1. К какой группе по химической классификации относится алкалоид платифиллин?

А. Производные пирролизидина.

Б. Производные пирролидина.

В. Производные индола.

2. К какой группе гликозидов относится цимарин?

А. Антрахиноновые.

Б. Сердечные.

В. Флавоновые.

3. Какая реакция отражает механизм образования солей четвертичных алкалоидов?

А. $R_3N + HCl \rightarrow R_3NHCl \leftrightarrow [R_3NH]^+ + Cl^-$

Б. $[R_4N]^+OH^- + HCl \rightarrow R_4NCl + H_2O$

В. $[R_3NH]^+Cl^- + NaOH \rightarrow R_3N + NaCl + H_2O$

4. Каким методом разделяют ликвиритон и ликуразид?

А. Колоночной хроматографией на полиамидном сорбенте.

Б. Колоночной хроматографией на оксиде алюминия.

В. Ионообменной сорбцией.

5. Почему для десорбции алкалоидов используют спиртовой раствор аммиака?

А. Спирт замещает соли алкалоидов на сорбенте.

Б. Аммиак образует с алкалоидами растворимый комплекс.

В. Аммиак вытесняет алкалоиды из их солей, а основания алкалоидов хорошо растворимы в спирте.

6. Что происходит с кумаринами в щелочной среде при нагревании?

А. Осаждение.

Б. Полимеризация.

В. Гидролиз.

7. Какой препарат содержит комплекс первичных гликозидов из коры крушины?

А. Рамнил.

Б. Кофранал.

В. Франгуло-эмодин.

8. Какие препараты получают в результате комплексной технологии?

А. Резерпин и аймалин.

Б. Эфедрин и кодеин.

В. Морфин и гиндарин.

9. Что является действующим веществом препаратов лимонника китайского?

А. Танин.

Б. Схизандрин.

В. Ментол.

10. К какой группе алкалоидов по химической классификации относится соласодин?

А. К производным хинолина.

Б. К производным индола.

В. К стероидам.

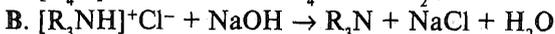
11. К какой группе гликозидов относится диосгенин?

А. К производным циклопентанопергидрофенантрена.

Б. К стероидным сапонинам.

В. К тритерпеновым сапонинам.

12. Какая реакция, отражает механизм образования солей третичных алкалоидов?



13. Для предотвращения какого процесса гликозиды целесообразно экстрагировать из растительного сырья водой при нагревании?

А. Ферментативного гидролиза.

Б. Кислотного гидролиза.

В. Щелочного гидролиза.

14. С чего начинается элюотропный ряд растворителей для колоночной хроматографии на оксиде алюминия?

А. С воды.

- Б. С этанола.
В. С петролейного эфира.
15. Какие вещества можно разделить методом вакуум-разгонки?
А. Гигрин и кусгигрин.
Б. Эфедрин и псевдоэфедрин.
В. Сеннозид А и сеннозид В.
16. Каким методом экстрагируют растительное сырьё в технологии адонизида?
А. Ступенчатой мацерацией.
Б. Противоточной периодической экстракцией.
В. Циркуляционной экстракцией.
17. Какой препарат получают из плодов амми большой?
А. Аммифурин.
Б. Глицирам.
В. Фламин.
18. Какое действие оказывают антрагликозиды — производные хризацина?
А. Слабительное.
Б. Жаропонижающее.
В. Спазмолитическое.
19. Производными какого класса являются хромоны?
А. Бензо- α -пирона.
Б. Бензо- γ -пирона.
В. 2-фенилхромона.
20. К какой группе алкалоидов по химической классификации относится берберина бисульфат?
А. Стероидные.
Б. Производные индола.
В. Производные изохинолина.
21. К какой группе гликозидов относится цианидин?
А. Кумарины.
Б. Дубильные вещества.
В. Антоцианы.
22. Выберите правильное утверждение.
А. С увеличением числа алифатических радикалов у атома азота основность алкалоидов не меняется.
Б. С увеличением числа алифатических радикалов у атома азота основность алкалоидов увеличивается.

В. С увеличением числа алифатических радикалов у атома азота основность алкалоидов уменьшается.

23. Что целесообразно использовать при экстракции сердечных гликозидов из растительного сырья?

А. Спирто-водные смеси.

Б. Аммиачную воду.

В. Разбавленные растворы минеральных кислот.

24. С чего начинается элюотропный ряд растворителей для колоночной хроматографии на капроне (полиамиде)?

А. С бензола.

Б. С ацетона.

В. С воды.

25. От каких балластных веществ освобождаются вытяжки из растительного сырья при добавлении 40% водного раствора ацетата свинца?

А. От водорастворимых белков.

Б. От жиров.

В. От углеводов.

26. С какой целью при производстве адонизида к хлороформу добавляют этиловый спирт?

А. Для десорбции.

Б. Для гидролиза.

В. Для осаждения.

27. Какой новогаленовый препарат получают из цветков бессмертника песчаного?

А. Эрготал.

Б. Рутин.

В. Фламин.

28. Что представляет собой препарат ликуразид, получаемый из корней солодки голой или солодки уральской?

А. Индивидуальный препарат, флавоноид.

Б. Суммарный очищенный препарат флавоноидов.

В. Суммарный очищенный препарат сапонинов.

29. Какие вещества оказывают адаптогенное действие?

А. Производные хромона.

Б. Производные циклопентанопергидрофенантрена.

В. Производные даммарана.

30. К какой группе гликозидов относится рутин?

- А. Антрахиноновые.
- Б. Флавоновые.
- В. Фенолсодержащие.

31. Выберите правильное утверждение.

- А. С увеличением числа радикалов ароматического ряда у атома азота основность алкалоидов не меняется.
- Б. С увеличением числа радикалов ароматического ряда у атома азота основность алкалоидов увеличивается.
- В. С увеличением числа радикалов ароматического ряда у атома азота основность алкалоидов уменьшается.

32. Что используют в качестве экстрагента для экстрагирования из сырья нативных гликозидов?

- А. Воду комнатной температуры.
- Б. Раствор ацетата свинца.
- В. 90–95% спирт этиловый.

33. Какой сорбент используют в колоночной хроматографии алкалоидов?

- А. Производные целлюлозы.
- Б. Оксид алюминия.
- В. Полиамидный сорбент.

34. Какое свойство сапонинов широко используют в технологии их очистки?

- А. Хорошая растворимость в охлаждённом спирте и плохая — в горячем.
- Б. Хорошая растворимость в горячем спирте и плохая — в охлаждённом.
- В. Хорошая растворимость в спирте при различной температуре.

35. Для предупреждения какого процесса экстракцию растительного сырья водой в производстве рамнилы необходимо проводить в максимально короткое время?

- А. Гидролиза.
- Б. Окисления.
- В. Полимеризации.

36. Какой препарат получают из наперстянки шерстистой?

- А. Лантозид.
- Б. Адонизид.
- В. Дигален-нео.

37. Что представляет собой препарат раунатин?

- А. Индивидуальный алкалоид.
- Б. Очищенную сумму алкалоидов.
- В. Очищенную сумму гликозидов.

38. Какое действие оказывают антрагликозиды — производные антрахинона?

- А. Слабительное.
- Б. Жаропонижающее.
- В. Спазмолитическое.

39. К какой группе по химической классификации относится алкалоид резерпин?

- А. Производные пиридина.
- Б. Производные индола.
- В. Производные изохинолина.

40. К какой группе гликозидов относится амигдалин?

- А. Антрахиноновые.
- Б. Флавоновые.
- В. Цианофорные.

41. Как связаны показатель основности pK_b (pK_a) и сила основания алкалоидов?

- А. Чем больше pK_b , тем основание сильнее.
- Б. Чем больше pK_b , тем основание слабее.
- В. Не связаны.

42. Что используют в качестве экстрагентов для экстрагирования из сырья агликонов гликозидов?

- А. Кипящую воду.
- Б. Спирто-хлороформные смеси.
- В. Спирто-водные смеси (концентрация ниже 40%).

43. Каким методом можно разделить смесь гликозидов, входящих в состав кофранала?

- А. Колоночной хроматографией на полиамидном сорбенте.
- Б. Колоночной хроматографией на оксиде алюминия.
- В. Ионообменной сорбцией.

44. В каких случаях целесообразно использовать для очистки вытяжек замену растворителя?

- А. При выпадении в осадок балластных веществ.
- Б. При различной растворимости действующих и балластных веществ в новом растворителе.
- В. При выпадении в осадок действующих веществ.

45. С какой целью танин целесообразно экстрагировать водой при 60–65 °С?
- А. Для осаждения кислот.
 - Б. Для инактивации ферментов.
 - В. Для осаждения действующих веществ.
46. Какой индивидуальный препарат получают из растения амми зубная?
- А. Аммифурин.
 - Б. Келлин.
 - В. Ависан.
47. Что содержит новогаленовый препарат сапарал?
- А. Сапонины стероидной группы.
 - Б. Тритерпеновые сапонины.
 - В. Стероидные алкалоиды.
48. К производным какого класса относятся агликоны антоциановых гликозидов?
- А. Хромона.
 - Б. Бензопириллия.
 - В. Антрона.
49. К какой группе алкалоидов по химической классификации относятся гиосциамин и скополамин?
- А. Производные пиридина.
 - Б. Производные индола.
 - В. Производные хинолина.
50. К какой группе гликозидов относится синигрин?
- А. Антрахиноновые гликозиды.
 - Б. Флавоновые гликозиды.
 - В. Тиогликозиды.
51. Что происходит с сердечными гликозидами в щелочной среде при нагревании?
- А. Гидролиз гликозидных связей.
 - Б. Инактивация.
 - В. Разрыв лактонного кольца.
52. На каком процессе основан электрохимический метод выделения и очистки алкалоидов?
- А. Адсорбция.
 - Б. Диализ.
 - В. Осаждение.

53. Какой сорбент используют в колоночной хроматографии флавоновых гликозидов?
- А. Полиамидный сорбент.
 - Б. КУ-1.
 - В. Кизельгур.
54. Какие свойства алкалоидов используют при отделении псевдоэфедрина от эфедрина?
- А. Различная основность.
 - Б. Различные температуры кипения.
 - В. Различная растворимость в воде.
55. С какой целью при производстве фламина на стадии экстракции жидкость-жидкость к этилацетату добавляют этиловый спирт?
- А. Для осаждения балластных веществ.
 - Б. Для увеличения коэффициента распределения при сочетании фаз вода-этилацетат.
 - В. Для осаждения действующих веществ.
56. Что является сырьём для получения глицирама?
- А. Корень солодки голой.
 - Б. Сухой экстракт солодкового корня.
 - В. Корень аралии маньчжурской.
57. К какой группе относится индивидуальный флавоновый гликозид ликуразид?
- А. Ауронов.
 - Б. Халконов.
 - В. Флавонолов.
58. Какие вещества получают в результате комплексной технологии?
- А. Рутин и кверцетин.
 - Б. Адонизид и конвазид.
 - В. Гитален и конвален.
59. К какой группе алкалоидов по химической классификации относится эргометрин?
- А. Производные индола.
 - Б. Производные изохинолина.
 - В. Производные пирролизидина.
60. К какой группе гликозидов относится арбутин?
- А. Флавоновые гликозиды.
 - Б. Антрахиноновые гликозиды.
 - В. Производные фенола.

61. При каких условиях происходит гидролиз гликозидов?
- А. При действии минеральных кислот.
 - Б. В присутствии щелочей.
 - В. При действии повышенной температуры.
62. В технологии каких веществ используют ионообменный метод выделения и очистки?
- А. Карденолидов.
 - Б. Алкалоидов.
 - В. Лигнанов.
 - Г. Фенолгликозидов.
63. Чем определяется степень активности хроматографического оксида алюминия?
- А. Размером частиц.
 - Б. Содержанием влаги.
 - В. Насыпной массой.
64. С какой целью в производстве глицирама к триаммонийной соли глицирризиновой кислоты добавляют уксусную кислоту?
- А. Для получения моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты.
 - Б. Для выделения глицирризиновой кислоты.
 - В. Для отщепления агликона (глицирретиновой кислоты).
65. Какой новогаленовый препарат получают из коры крушины?
- А. Полиспонин.
 - Б. Рамнил.
 - В. Адонизид.
66. Что представляет собой препарат адонизид?
- А. Суммарный галеновый препарат.
 - Б. Индивидуальный препарат.
 - В. Суммарный очищенный препарат.
67. На чём основана технология строфантина-К?
- А. На различной растворимости гликозидов строфанта.
 - Б. На различной сорбционной способности гликозидов строфанта.
 - В. На различной полярности гликозидов строфанта.
68. К какой группе по химической классификации относится алкалоид глауцин?
- А. Производные индола.
 - Б. Производные пурина.
 - В. Производные изохинолина.

69. К какой группе гликозидов относится конваллотоксин?
- А. Производные антрахинона.
 - Б. Производные флавонола.
 - В. Производные циклопентанопергидрофенантрена.
70. Какая из этих кислот наиболее сильная?
- А. Глюкуроновая.
 - Б. Глициррегиновая.
 - В. Ледяная уксусная.
71. На чём основан экстракционный метод выделения и очистки алкалоидов?
- А. На различной степени ионизации оснований алкалоидов.
 - Б. На различной растворимости солей и оснований алкалоидов.
 - В. На хорошей растворимости оснований алкалоидов в воде и органических растворителях.
72. Какие технологические процессы используют для разделения гликозидов?
- А. Вакуум-разгонка.
 - Б. Колоночная хроматография.
 - В. Ионообменная сорбция.
73. Что используют для выделения алкалоидов ионообменным методом?
- А. Сильнокислотные катиониты.
 - Б. Слабокислотные катиониты.
 - В. Аниониты.
74. Что в технологии сапонинов препятствует использованию экстракции жидкость-жидкость?
- А. Низкий коэффициент распределения.
 - Б. Образование стойких эмульсий.
 - В. Гидролиз.
75. Что представляет собой гиперин, содержащийся в зверобое?
- А. Конденсированное соединение.
 - Б. Димер.
 - В. Мономер.
76. Какой препарат получают из корней солодки?
- А. Адонизид.
 - Б. Ликвиритон.
 - В. Фламин.
77. К какой группе природных соединений относятся бергаптен и псорален?
- А. К сапонидам.

- Б. К кумаринам.
- В. К флавоноидам.

78. К какой группе алкалоидов относится эфедрин?

- А. К производным пирролидина.
- Б. К производным пурина.
- В. К производным с азотом в алифатической цепочке.

79. К какой группе гликозидов относится глюкофрангулин?

- А. К флавоновым.
- Б. К антрахиноновым.
- В. К сапонинам.

80. К какому классу природных соединений относится танин?

- А. К алкалоидам.
- Б. К сапонинам.
- В. К дубильным веществам.

81. Чем определяется принадлежность сердечных гликозидов к группе карденолидов или буфадиенолидов?

- А. Количеством атомов углерода у ненасыщенного лактонного кольца при C_{17} .
- Б. Характером заместителя при C_{10} .
- В. Количеством молекул сахаров в углеводной цепи.

82. На чём основан ионообменный метод выделения и очистки алкалоидов?

- А. На сорбции водорастворимых балластных веществ (дубильные вещества, слизи).
- Б. На способности алкалоидов в виде солей к ионизации и сорбции в водных растворах.
- В. На способности алкалоидов в виде оснований к сорбции.

83. Что относят к полярным сорбентам, используемым для разделения алкалоидов методом колоночной адсорбционной хроматографии?

- А. КУ-1.
- Б. Активированный уголь.
- В. Силикагель.

84. От каких балластных веществ освобождаются водные вытяжки с гликозидами при их пропускании через слой оксида алюминия?

- А. От ферментов.
- Б. От пигментов.
- В. От смол.

85. Для чего в технологии антрасеннина к водной вытяжке добавляют 10% раствор хлорида кальция?
- А. Для осаждения балластных веществ.
 - Б. Для создания определённого значения рН.
 - В. Для получения кальциевых солей сеннозидов.
86. Что представляет собой препарат ликвиритон, получаемый из корневой солодки голой или солодки уральской?
- А. Индивидуальный препарат, содержащий аммонийную соль глицирризиновой кислоты.
 - Б. Суммарный очищенный препарат флавоноидов.
 - В. Суммарный очищенный препарат сапонинов.
87. Что содержит препарат сапарал?
- А. Смесь аммонийных солей тритерпеновых сапонинов.
 - Б. Моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты.
 - В. Кальциевые соли антрагликозидов.
88. К какой группе по химической классификации алкалоидов относится кодеин?
- А. К производным акридина.
 - Б. К производным хиназолина.
 - В. К производным изохинолина.
89. К какому классу природных соединений относится глицирризиновая кислота?
- А. К кумаринам.
 - Б. К сапонинам.
 - В. К флавоноидам.
90. К какому классу природных соединений относится схизандрин?
- А. К тропановым алкалоидам.
 - Б. К лигнанам.
 - В. К флавоноидам.
91. Что препятствует применению водных растворов минеральных кислот при экстракции гликозидов?
- А. Окисление.
 - Б. Ограниченная растворимость.
 - В. Гидролиз.
92. Чем должно осуществляться экстрагирование растительного сырья для очистки смеси алкалоидов ионообменным методом?
- А. Водными экстрагентами.
 - Б. Органическими экстрагентами.
 - В. Любым экстрагентом.

93. Что относится к неполярным сорбентам, используемым для разделения флавоноидов методом колоночной адсорбционной хроматографии?

- А. Кизельгур.
- Б. Капрон (полиамид).
- В. Оксид алюминия.

94. С какой целью в технологии арбутина сырьё экстрагируют кипящей водой?

- А. Для предотвращения ферментативного гидролиза.
- Б. Для исключения экстракции балластных веществ.
- В. Для осаждения действующих веществ.

95. Какое сырьё используют для промышленного получения танина?

- А. Корни солодки.
- Б. Галлы.
- В. Цветки бессмертника.

96. Что представляет собой антрасеннин?

- А. Новогаленовый препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев сенны.
- Б. Новогаленовый препарат, содержащий сумму гликозидов из коры сенны.
- В. Индивидуальный гликозид.

Пояснение. Каждый из нижеприведённых и пронумерованных вопросов 97–99 содержит варианты ответов, из которых правильными могут быть несколько.

97. Каким способом в технологии гликозидов предотвращают их ферментативный гидролиз?

- А. Воздействием этанола.
- Б. Воздействием хлороформа.
- В. Нагреванием (до 60–100 °С).

98. Каким образом можно увеличить коэффициент распределения при экстракции жидкость-жидкость?

- А. Добавлением безводного сульфата натрия.
- Б. Изменением рН водной среды.
- В. Добавлением высаливающего агента (хлорида или сульфата натрия).

99. Какие технологические процессы используют для разделения алкалоидов?

- А. Гидролиз.

Б. Колоночная хроматография.

В. Фракционное осаждение.

Ответы

Часть II

1. А	27. В	53. Г	75. А, Б, Г,	91. Б, Г, А,
2. В	28. В	54. Б	Д	Ж, Е,
3. А	29. В	55. Г	76. Б, В	В, Д
4. А	30. Б	56. Д	77. Б, В.	92. А, Б, Д
5. В	31. В	57. А	78. Г, Д, А,	93. В, Г, Д
6. Б	32. В	58. В	Б, В	94. Г, Д
7. Б	33. В	59. Г	79. А, Б, В,	95. Б, Д.
8. А	34. Б	60. Д	Г, Д	96. А, Б, В,
9. А	35. Б	61. Г	80. Б, В, Г	Г
10. Б	36. В	62. Б	81. А, Б, В,	97. А, В
11. А	37. В	63. В	Г, Д, Ж	98. А, Б, Г,
12. Б	38. Б	64. А, Б, Г	82. А, В, Д	Д
13. В	39. В	65. Б, В, А,	83. А, Б, Г,	99. А, Б, Г
14. Б	40. В	Г, Д	Д	100. В, Г, Д
15. В	41. Д	66. А, Б, Г	84. А, Г	101. А, Б, Г
16. Б	42. Б	67. А, Б, Г	85. А, Б, В,	102. А, В,
17. Г	43. Б	68. Г, Д, Б,	Г, Д	Б, Д, Г
18. Б	44. А	А, В	86. А, Б, В,	103. А, Б,
19. Б	45. А	69. А, Б, В	Г	В, Г, Д
20. В	46. А	70. В, Г	87. А, Б	104. А, Б,
21. В	47. А	71. Б, В	88. Б, В, Г,	В, Г, Д
22. В	48. В	72. А, Б, В,	Д	105. А, Б, В
23. В	49. В	Г	89. А, Б, В,	106. А, Б
24. В	50. А	73. Б, В	Г	107. А, Б,
25. Б	51. Г	74. А, Б, В,	90. А, Б, Г,	В, Д
26. Б	52. В	Г, Д, Е	Д	108. Б, В, Г

Часть III

1. А	8. А	15. А	22. Б	29. В
2. Б	9. Б	16. В	23. А	30. Б
3. Б	10. В	17. А	24. В	31. В
4. А	11. Б	18. А	25. А	32. В
5. В	12. А	19. Б	26. А	33. Б
6. В	13. А	20. В	27. В	34. Б
7. Б	14. В	21. В	28. А	35. А

36. А	47. Б	58. А	69. В	80. В	91. В
37. Б	48. Б	59. А	70. Б	81. А	92. А
38. А	49. А	60. В	71. Б	82. Б	93. Б
39. Б	50. В	61. А	72. Б	83. В	94. А
40. В	51. В	62. Б	73. А	84. Б	95. Б
41. Б	52. Б	63. Б	74. Б	85. В	96. А
42. Б	53. А	64. А	75. А	86. Б	97. А, В
43. А	54. В	65. Б	76. Б	87. А	98. Б, В
44. Б	55. Б	66. В	77. Б	88. В	99. Б, В
45. Б	56. Б	67. А	78. В	89. Б	
46. Б	57. Б	68. В	79. Б	90. Б	

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Надлежащая производственная практика: дополнительное руководство по производству лекарственных средств из растительного сырья* (ВОЗ, 1996)

1. Словарь специальных терминов

Приведенные ниже определения применимы только к терминам, использованным в данном руководстве. Они могут иметь разные значения в других документах.

Компоненты с известной терапевтической активностью — *constituents with known therapeutic activity*.

Вещества или группа веществ, химическое строение которых установлено, и известна их роль в терапевтической активности растительного сырья или препарата на его основе.

ЛС из растительного сырья — *herbal medicinal product*.

ЛС, содержащее в качестве активных ингредиентов исключительно растительное сырьё и/или препараты на его основе. Этот термин обычно применяют в отношении готового препарата. Если он относится не к готовому препарату, то это должно быть указано.

Маркёры — *markers*.

Компоненты лекарственного растительного сырья, химический состав которых определён, и которые используют в целях контроля. Маркёры обычно применяют, если не найдены или чётко не опреде-

*Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 109-113 (WHO Technical Report Series, №863). ©World Health Organization, 1996 Авторский перевод С.И. Дихтярева, Н.А. Ляпунова, Е.П. Безуглой. Издатель несет полную ответственность за перевод на русский язык публикуемого документа.

лены компоненты с известной терапевтической активностью; они могут быть использованы для вычисления количества растительного сырья или препарата на его основе в готовом лекарственном средстве. При испытании исходного сырья маркёры в растительном сырье или препарате на его основе следует определять количественно.

Лекарственное растение — *medicinal plant*.

Растение (дикорастущее или культивируемое), используемое в медицинских целях.

Лекарственное растительное сырьё (растительное сырьё, растительное лекарство) — *medicinal plant material (crude plant material, vegetable drug)*.

Лекарственные растения или их части, собранные в медицинских целях.

Препараты на основе растительного сырья — *plant preparations*.

Измельчённое или порошоканное растительное сырьё, экстракты, настойки, жирные или эфирные масла, смолы, камеди, бальзамы, соки и т.д., приготовленные из растительного сырья, и препараты, изготовление которых включало процессы фракционирования, очистки или концентрирования. Препарат на основе растительного сырья можно рассматривать как активный ингредиент независимо от того, известны ли компоненты, обладающие терапевтической активностью, или нет.

2. Общие положения

В отличие от обычных фармацевтических препаратов, получаемых, как правило, из синтетического сырья с помощью воспроизводимых способов производства и процедур, ЛС, рассматриваемые в данном руководстве, изготавливают из сырья растительного происхождения, которое может быть подвержено контаминации и порче, а также может иметь изменчивый состав и свойства. Более того, при производстве и контроле качества ЛС из растительного сырья часто используют процедуры и технические приёмы, которые в значительной степени отличаются от применяемых при производстве обычных фармацевтических препаратов.

Контроль исходного сырья, условий хранения и технологического процесса приобретает особое значение из-за часто сложной и из-

менчивой природы многих ЛС из растительного сырья, а также из-за большого числа известных активных ингредиентов, которые содержатся в незначительных количествах.

3. Помещения зоны хранения

Лекарственное растительное сырьё следует хранить в отдельных зонах. Зона хранения должна быть хорошо вентилируема и оборудована таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых или животных, особенно грызунов. Должны быть приняты эффективные меры по ограничению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привнесённых вместе с растительным сырьём, и по предотвращению перекрёстной контаминации. Емкости (тара) должны быть расположены таким образом, чтобы обеспечивать свободную циркуляцию воздуха.

Особое внимание должно быть уделено чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

Для хранения растений, экстрактов, настоек и других препаратов могут требоваться особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света; должны быть приняты меры, обеспечивающие выполнение этих условий и контроль за ними.

Производственная зона

Для облегчения очистки и предупреждения перекрёстной контаминации во время отбора проб, взвешивания, смешивания и операций по обработке лекарственных растений, когда может образовываться пыль, должны быть приняты особые меры предосторожности, например, удаление пыли или использование специально предназначенных помещений.

4. Документация спецификации на исходное сырьё

Кроме данных, изложенных в разделах 14 и 18 руководства «Надлежащая производственная практика фармацевтических препаратов» [1], спецификации на лекарственное растительное сырьё должны, по мере возможности, содержать следующее:

- ботаническое название со ссылкой на авторов;
- подробные данные о происхождении растения (страна или регион произрастания и, при необходимости, способ культивирования

ния, время сбора, методики сбора, возможно, используемые пестициды и т.д.);

- используется ли всё растение или только его часть;
- способ сушки, если закуплено высушенное сырьё;
- описание растительного сырья, основанное на визуальном и/или микроскопическом осмотре;
- сведения о необходимых испытаниях на идентичность, включающие при необходимости испытания на подлинность для известных активных ингредиентов или маркёров;
- при необходимости количественное определение компонентов с известной терапевтической активностью или маркёров;
- описание методов для определения возможной контаминации пестицидами и допустимые пределы;
- результаты испытаний на наличие тяжёлых металлов, вероятных контаминантов, инородных материалов и примесей;
- результаты испытаний по определению микробной контаминации и афлатоксинов.

Любую обработку, проведённую для снижения грибковой/микробной контаминации или другой инвазии, следует документировать. Необходимо иметь в распоряжении инструкции по проведению таких процедур, которые должны включать подробные сведения о процессе и испытаниях, а также пределы остаточной контаминации.

Требования к качественному и количественному составу

Качественный и количественный составы должны быть выражены следующим образом.

1. Лекарственное растительное сырьё:

- а) должно быть указано количество растительного сырья, или
- б) количество растительного сырья может быть дано в пределах, соответствующих определённому количеству компонентов с известной терапевтической активностью.

Пример:

Название активного ингредиента — Лист сенны

Количество — а) 900 мг, или б) 830–1000 мг, что соответствует 25 мг антрагликозидов в пересчёте на сеннозид Б.

2. Препарат на основе растительного сырья:

- а) должно быть указано эквивалентное количество или соотношение между растительным сырьём и препаратом на его основе (это не применяется для жирных или эфирных масел), или

б) количество препарата на основе растительного сырья может быть дано в пределах, соответствующих определённому количеству компонентов с известной терапевтической активностью (см. пример).

Должны быть указаны любой растворитель или смесь растворителей, а также физическое состояние экстракта.

Если в ходе производства препарата на основе растительного сырья добавляется любое другое вещество, чтобы отрегулировать уровень компонентов с известной терапевтической активностью или с любой другой целью, то добавленное вещество (вещества) должно быть описано как другой ингредиент, а исходный экстракт — как активный ингредиент.

Пример:

Название активного ингредиента — Лист сенны.

Количество — а) 125 мг экстракта в этаноле (8:1) или 125 мг экстракта в этаноле, эквивалентного 1000 мг листа сенны, или б) 100–130 мг экстракта в этаноле (8:1), соответствующего 25 мг антрагликозидов в пересчёте на сеннозид Б.

Другие ингредиенты — Декстрин 20–50 мг.

Спецификации на готовый препарат

Контрольные испытания готового препарата должны позволять проводить качественное и количественное определение активных ингредиентов. Если известна терапевтическая активность компонентов, то она должна быть специфицирована и определена количественно. Если это неосуществимо, то спецификации должны основываться на определении маркёров.

Если готовое ЛС или препарат на основе растительного сырья изготовлены из нескольких видов растительного сырья и количественное определение каждого активного ингредиента невозможно, то может быть определена сумма нескольких активных ингредиентов. Необходимость такой методики должна быть обоснована.

Технологические инструкции

Технологические инструкции должны содержать перечень различных операций, осуществляемых с растительным сырьём, таких, как сушка, измельчение и просеивание, с указанием требуемой температуры для процесса сушки а также методов, используемых для контроля размера кусочков или частиц. Также должны быть даны инструкции по просеиванию или другим способам удаления инородных

материалов. Кроме того, должны быть приведены подробные сведения о любом процессе, используемом для снижения микробной контаминации, например такого, как фумигация, и способы определения степени этой контаминации.

В инструкциях по изготовлению препаратов на основе растительного сырья необходимо указывать любой носитель или растворитель, который может быть использован, время и температуру экстрагирования, а также любые способы концентрирования, которые могут потребоваться.

5. Контроль качества

Персонал отдела контроля качества должен иметь навыки специфической экспертизы ЛС из растительного сырья для того, чтобы уметь проводить испытания по идентификации и контролировать примеси, наличие роста грибов, инвазии, неединообразия в поставке лекарственного растительного сырья и др.

Необходимо иметь контрольные образцы растительного сырья для использования в сравнительных испытаниях, например, при визуальном и микроскопическом обследовании и хроматографии.

Отбор проб

Отбор проб с особым вниманием должен осуществлять персонал, имеющий необходимые знания, так как лекарственное растительное сырьё представляет собой совокупность отдельных растений или частей растений и, следовательно, в некоторой степени разнородно.

Дальнейшая информация по отбору проб, визуальному обследованию, аналитическим методам и т.д. приведена в руководстве «Методы контроля качества лекарственного растительного сырья» [2].

6. Испытания на стабильность

Недостаточно определять стабильность только компонентов с известной терапевтической активностью, так как растительное сырьё или препараты на его основе рассматриваются как активный ингредиент в целом. Насколько это возможно, должно быть показано, например путём сравнения хроматограмм, что другие присутствующие вещества стабильны, и их содержание по отношению к препарату в целом остаётся постоянным.

Если ЛС из растительного сырья содержит несколько видов растительного сырья или препараты на основе нескольких видов растительного сырья и невозможно определить стабильность каждого активного ингредиента, то стабильность ЛС следует определять такими методами, как хроматография, широко используемыми методами количественного анализа, физическими, визуальными или другими подходящими испытаниями.

Список использованной литературы

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992: 44–52; 75–76 (WHO Technical Report Series, №823).
2. Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva, World Health Organization, 1992 (unpublished document WHO/PHARM/92.559/ rev. 1; available on request from Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).

Приложение 2.

Соотношение между единицами измерения давления

Поскольку при описании ТП используются различные единицы измерения давления, приведена таблица соотношений между данными единицами.

Единица измерения	Паскаль (Н/м ²)	Мбар	мм рт. ст.	Атм. (физическая)
Па	1	1×10^{-2}	$7,5 \times 10^{-3}$	$9,87 \times 10^{-6}$
Мбар	10^2	1	0,75	$9,87 \times 10^{-4}$
мм рт. ст.	$1,33 \times 10^2$	1,33	1	$1,32 \times 10^{-3}$
Атм	$1,01 \times 10^5$	$1,01 \times 10^3$	760	1

Приложение 3.

Таблица 1. Критические значения критерия Фишера (F — распределение), где f_1 и f_2 — число степеней свободы сравниваемых серий опытов с большей и меньшей оценками дисперсий, соответственно, P — вероятность ($P = 0,95$)

$F_2 \backslash f_1$	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	24	50
1	161	200	216	225	230	234	239	242	244	246	248	249	252
2	18,5	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,37	19,39	19,4	19,43	19,44	19,45	19,47
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,84	8,78	8,74	8,69	8,66	8,64	8,58
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,04	5,96	5,91	5,84	5,80	5,77	5,70
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,82	4,74	4,68	4,60	4,56	4,53	4,44
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,15	4,06	4,00	3,92	3,87	3,84	3,75
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,73	3,63	3,57	3,49	3,44	3,41	3,32
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,44	3,34	3,28	3,20	3,15	3,12	3,03
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,23	3,13	3,07	2,98	2,93	2,90	2,80
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,07	2,97	2,91	2,82	2,77	2,74	2,64
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	2,95	2,86	2,79	2,70	2,65	2,61	2,50
12	4,75	3,88	3,49	3,26	3,11	3,00	2,85	2,76	2,69	2,60	2,54	2,50	2,40
13	4,67	3,80	3,41	3,18	3,02	2,92	2,77	2,67	2,60	2,51	2,46	2,42	2,32
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,70	2,60	2,53	2,44	2,39	2,35	2,24
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,64	2,55	2,48	2,39	2,33	2,29	2,18
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,59	2,49	2,42	2,33	2,28	2,24	2,13
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,55	2,45	2,38	2,29	2,23	2,19	2,08
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,51	2,41	2,34	2,25	2,19	2,15	2,04
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,48	2,38	2,31	2,21	2,15	2,11	2,00
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,45	2,35	2,28	2,18	2,12	2,08	1,96
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,42	2,32	2,25	2,15	2,09	2,05	1,93

Приложение 4.**Таблица 2.** Определение концентрации спирта в водно-спиртовых смесях по температуре кипения при давлении 1011 гПа (760 мм рт.ст.) (ГФ XI, вып. 1, с. 28)

Температура кипения, °С	% спирта по объёму	Температура кипения, °С	% спирта по объёму	Температура кипения, °С	% спирта по объёму	Температура кипения, °С	% спирта по объёму
99,3	1	87,1	25	82,9	49	80,5	73
98,3	2	86,8	26	82,8	50	80,4	74
97,4	3	86,6	27	82,7	51	80,3	75
96,6	4	86,4	28	82,6	52	80,2	76
96,0	5	86,1	29	82,5	53	80,1	77
95,1	6	85,9	30	82,4	54	80,0	78
94,3	7	85,6	31	82,3	55	79,9	79
93,7	8	85,4	32	82,2	56	79,8	80
93,0	9	85,2	33	82,1	57	79,7	81
92,5	10	85,0	34	82,0	58	79,6	82
92,0	11	84,9	35	81,9	59	79,5	83
91,5	12	84,6	36	81,8	60	79,45	84
91,1	13	84,4	37	81,7	61	79,4	85
90,7	14	84,3	38	81,6	62	79,3	86
90,5	15	84,2	39	81,5	63	79,2	87
90,0	16	84,1	40	81,4	64	79,1	88
80,5	17	83,9	41	81,3	65	79,0	89
89,1	18	83,8	42	81,2	66	78,85	90
88,8	19	83,7	43	81,1	67	78,8	91
88,5	20	83,5	44	81,0	68	78,7	92
88,1	21	83,3	45	80,9	69	78,6	93
87,8	22	83,2	46	80,8	70	78,5	94
87,5	23	83,1	47	80,7	71	78,3	95
87,2	24	83,0	48	80,6	72		

ЛИТЕРАТУРА

- Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. — М.: Наука, 1970.
- Аксельруд Г.А., Лисянский В.М. Экстрагирование (система твердое тело — жидкость). — Л.: Химия, 1974.
- Балабудкин М.А. Роторно-пульсационные аппараты в химико-фармацевтической промышленности. — М.: Медицина, 1983.
- Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации. — М.: Медицина, 1973.
- Брок Т. Мембранная фильтрация. — М.: Мир, 1987.
- Вальтер Н.Б. Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств. — М., 1990.
- Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов. — М.: Госхимиздат, 1956.
- Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1990.
- Гончаренко Г.К., Орлова Е.И. Кинетика экстрагирования растительного материала // Мед. пром-сть СССР. — 1966. — № 3. — С. 30–32.
- Государственная Фармакопея СССР. МЗ СССР. 10-е изд. — М.: Медицина, 1968.
- Государственная Фармакопея СССР. МЗ СССР. 11-е изд. — М.: Медицина, Вып. 1, 1987; Вып. 2, 1990.
- Государственный реестр ЛС РФ. — М.: МЗ РФ, 2001.
- Дорофеев В.И., Косенко Н.В., Северцев В.А. Формирование рынка лекарственного растительного сырья в России. Материалы 4 Международного съезда «Актуальные проблемы создания лекарственных препаратов природного происхождения». — СПб., 2000. — С. 18–25.
- Захаров В.П., Либизов Н.И., Асланов Х.А. Лекарственные вещества из растений и способы их производства. — Ташкент: Изд-во ФАН, 1980.
- Казарновский Л.С., Коган С.М. Ускорение процесса экстрагирования с применением электромагнитного вибратора // Мед. пром-сть СССР. — 1961. — № 10. — С. 35–38.
- Каухова И.Е., Марченко А.Л. Биотехнология растительных тканей: Учеб. пособие. — СПб.: Изд-во СПХФА, 2003.

- Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырьё и препараты. — М.: Высшая школа, 1987.
- Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В. Алкалоиды и растения. — Кишинёв: АН МССР, 1975.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Медицина, 2000.
- Минина С.А. Кумарины. Методы выделения, очистки, разделения. — Л.: ХФИ, 1989.
- Минина С.А. Методы разделения алкалоидов. — СПб.: ХФИ, 1992.
- Минина С.А. Общая характеристика гликозидов. — СПб.: ХФИ, 1992.
- Минина С.А., Громова Н.А. Теория и аппаратурное оформление процесса экстракции. — Л.: ЛХФИ, 1985.
- Минина С.А., Шигарова Л.В., Вайнштейн В.А. Оптимизация процесса экстрагирования корня женьшеня // ХФЖ. — 1998. — № 7. — С. 42–45.
- Минина С.А., Шимолина Л.Л. Антрахиноновые гликозиды. Химическая структура, методы выделения, очистки и анализа. — СПб.: ХФИ, 1993.
- Минина С.А., Шимолина Л.Л. Сапонины. Методы выделения, разделения, очистки и анализа. — СПб.: ХФИ, 1992.
- Минина С.А. Характеристика алкалоидов. Общие методы их выделения и разделения. — Л., 1978.
- Мнацаканян В.А. Иридоидные гликозиды. — Ереван, 1986.
- Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1981.
- Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. 4-е изд. — М.: Медицина, 2002.
- Надлежащая производственная практика ЛС. — Киев: Морион, 1999.
- Олевский В.М., Ручинский В.Р. Роторно-плёночные тепло- и массообменные аппараты. — М.: Химия, 1977.
- Орехов А.П. Химия алкалоидов. — М.: Изд-во АН СССР, 1955.
- ОСТ 64-043-87. Технологическое оборудование, используемое в химико-фармацевтической промышленности (обозначения условные графические). — М., 1987.
- ОСТ 64-02-003-2002. Продукция медицинской промышленности. Технические регламенты производства. Содержание. Порядок разработки. Согласования и утверждения. — М., 2002.
- ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества ЛС. — М., 2004.
- ОСТ 91.500.05.001-00 «Стандарты качества ЛС. Основные положения».
- Островский Г.М., Абиев Р.Ш. Пульсационная резонансная аппаратура для процессов в жидкофазных системах // Хим. пром-сть. — 1998. — № 8. — С. 468–478.

- Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного растительного сырья. — М.: Медицина, 1976.
- Правила производства лекарственных средств. GMP Европейского сообщества. — М., 1998.
- Растения для нас (справочное издание) / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб.: Учебная книга, 1996.
- Романков П.Г., Курочкина М.А. Экстрагирование из твёрдых материалов. — Л.: Химия, 1983.
- Сажин Б.С. Основы техники сушки. — М.: Химия, 1984.
- Северцев В.А., Багирова В.Л., Макаров В.Г. и др. Правила и инструкции, управляющие производством фитопрепаратов в России. Материалы 5 Международного съезда «Актуальные проблемы создания лекарственных препаратов природного происхождения». — СПб., 2001. — С. 44—52.
- Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Колева. — Харьков, 1996.
- Типовые тестовые задания / Под ред. А.П. Арзамасцева. — М.: МЗ РФ, 2001.
- Чуешов В.И., Чернов Н.Е., Хохлова Л.Н. и др. Промышленная технология лекарств: В 2 т. — Харьков: Основа, УкрФА, 1999.
- Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения (учебное пособие) / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. — СПб.: Специальная литература, 1999.
- Юнусов С.Ю. Алкалоиды. 3-е изд.— Ташкент: ФАН, 1981.
- Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales. — Paris, 1993.
- Swarbrick J., Boylan J.C. (eds). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 1—17. — N. Y., 1988.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Символы

- Ёмкость обменная
 - полная 328
 - равновесная 328

А

- Агликоны 32
- Адекватность 130
- Адонизид 402
- Адонит 405
- Адонитоксин 402
- Адсорбент 345
- Азеотроп 149
- Азулен 495
- Аймалин 364
- Акридин 310
- Алантон 498
- Ализарин 385
- Алкалоиды 298
- Алколатуры 269
- Аллилизотиоцианат 383
- Алоэ-эмодин 385
- Алпизарин 436
- Алюминия оксид 347
- Амигдалин 283
- Амирин 450
- Аммифурин 477
- Анабазин 307
- Анализ
 - качественный 336
 - качественный химический 57
 - количественный 337

- макроскопический 57
- микроскопический 57
- настоек 179
- регрессионный 131
- Анетол 496
- Антибиотики 21
- Антранол 198
- Антрасеннин 393
- Антрахинон 198
- Антрацен 384
- Апиоза 423
- Аппарат Гольджи 64
- Аппараты
 - многократного орошения 119
 - погружного типа 113
 - роторно-пульсационные 178
- Аралозиды 460
- Арбутин 376
- Ареометр 153
- Артабсин 250
- Атропин 356
- Аукубин 502
- Ацетали циклические 371
- Ацеталь 371

Б

- Баланс материальный 19, 255
- Батарея
 - перколяторов 104
 - перфораторов 319
- Белки 205
- Бензокумарины 473

Бензопирилий 439
 Бентониты 348
 Берберин 361
 Берберина бисульфат 361
 Бергаптен 477
 Биомасса 70
 Биофлавоноиды 417
 Бисмацерация 100
 Борнеол 495
 Борнилизовалерианат 184
 Брак продукции
 исправимый 256
 окончательный 256
 Брассиностероиды 484
 Бруцин 308
 Брызгоунос 227
 Буфадииенолиды 397

В

Вакуоль 64
 Вакуум-разгонка 341
 Вакуум-сушилка
 полочная 237
 Валепотриаты 185
 Валки 159
 Вещества
 балластные 33
 биологически активные 20
 действующие 32
 дубильные 441
 кремнийорганические 226
 пектиновые 213
 поверхностно-активные 91
 сопутствующие 32
 Вибратор электромагнитный 174
 Виброэкстракция 123
 Витамина Р концентрат 293
 Витамины 21
 Витанолиды 484

Вода
 горькоминдальная 283
 очищенная 89
 Воды ароматные 281
 Воздействие
 высокочастотного
 электромагнитного поля
 124, 125
 магнитоимпульсное 125
 электроимпульсное 125
 Воски 218
 Выпаривание 222
 Высаливание 208
 Высыхание 216

Г

Газы сжиженные 274
 Галантамин 311
 Галлокатехин 443
 Гелиотридан 307
 Генераторы
 магнитострикционные 176
 пьезоэлектрические 176
 Генины 375
 Гераниол 495
 Гигрин 306, 341
 Гидродинамика слоя 93
 Гиндарин 343
 Гиосциамин 253
 Гиперидин 387
 Гистидин 304
 Гитоксигенин 409
 Глауцин 351
 Гликозиды 371
 антоциановые 439
 антрахиноновые 384
 иридоидные 503
 сердечные 397
 флавоновые 415

цианогенные 380
 Гликолипиды 219
 Глины 348
 Глицирам 464
 Глюкозиды 373
 Глюкофрангулин 198
 Государственная фармакопея 40

Д

Даммаран 451
 Дегидратация 208
 Дельфинидин 440
 Денатурация ферментов 209, 210
 Депрессия
 гидростатическая 226
 температурная 225

Диализ 78
 Дигиланид 409
 Дигинатигенин 409
 Дигитоксигенин 409
 Дигитоксоза 398
 Дигоксигенин 409
 Диосгенин 456
 Диффузия 78

Ж

Жиры 215

З

Закон
 Дальтона 281
 Фика-Шукарева 80
 Значимость статистическая 130

И

Измельчение
 степень 84

характер 84
 Изопимпинеллин 477
 Изофлавоны 415
 Изохинолин 308
 Имидазол 309
 Индол 308
 Индолин 364
 Инкрустация 225
 Интрат 269
 Иониты 327
 Иридодиаль 502
 Иридоиды 501
 Испаритель
 пенный 234
 тонкоплёночный роторный 230

К

К-строфантозид 412
 Калефлон 437
 Камеди 211
 Камфора 495
 Камфора 495
 Каолин 348
 Карденолиды 36
 Картолин 296
 Катехин 443
 Катиониты 327
 Кверцетин 430
 Келлин 431
 Кизельгур 348
 Кислота

 антраниловая 304
 галловая 443
 глицирретиновая 464
 глицирризиновая 464
 дигалловая 443
 лизергиновая 353
 олеаноловая 460
 эллаговая 443

Кислоты жирные 216

Клетка

паренхимная 60

прозенхимная 60

растительная 60

Кодеин 343

Колленхима 67

Колхамин 311

Колхицин 311

Конваллозид 400

Конваллотоксин 400

Конвафлавин 437

Конденсатор смешения

барометрический 223

Кониферин 379

Контракция 149

Корнерезка 158

Кофеин 304

Кофранал 392

Коэффициент

массопередачи 79

распределения 111

экстракции 173

Кристаллизация дробная 340

Критерий

Био 145

гомохронности 145

Нуссельта 145

Пекле 146

подобия 143

Прандтля 146

Рейнольдса 144

Фруда 145

Фурье 146

Эйлера 145

Ксантоны 435

Ксилема 66

Культура тканей 69

Кумарины 32

Кускигрин 306, 341

Л

Ланатозид 411

Лантозид 406

Лейкодельфинидин 443

Лейкопласт 62

Лекарственная форма 18

Лекарственные препараты 18

Лекарственные средства 18

организация-разработчик 19

патентованные 18

предприятие-изготовитель 19

сртификаат качества 18

Лецитин 218

Лигнаны 486

Лизин 304

Лизосомы 63

Ликвиритон 422

Ликорин 304

Ликуразид 423

Лимонен 495

Липиды 215

Лобелин 304

М

Мангиферин 436

Масла

жирные 215

медицинские 252

эфирные 495

Масло

облепиховое 291

шиповника 296

Масса насыпная 161

Массопередача 78

Матрица планирования 130

Мацерация 98

Мембраны

гетерогенные 334

гомогенные 334
 Ментол 495
 Меристема 65
 Метод
 крутого восхождения 126
 Шпета 433
 Методы
 реперколяции 193
 сушки 55
 удаления
 белков 208
 липидов 219
 смол 221
 углеводов 214
 Мирозин 383
 Митохондрии 62

Н

Настойка 165
 валерианы 184
 лимонника 489
 сложная 171
 Настойник 98
 Натяжение межфазовое 316
 Номенклатура
 настоек 187
 экстрактов жидких 199, 201
 Номер регистрационный 18

О

Оболочка 64
 Образец государственный
 стандартный 18
 Оксикумарины 471
 Олиторизид 400
 Омыление 217
 Органопрепараты 21
 Осмос 78

Остаток сухой 76
 Отстаивание вытяжек 221

П

Паренхима 68
 Пахикарпин 341
 Пелоидин 279
 Пеллоидодистиллят 280
 Пельгатын 492
 Пенообразование 226
 Перидерма 66
 Перколятор 102
 Перколяция 101
 Пилокарпин 309
 Пинен 495
 Пиранокумарины 472
 Пиридин 307
 Пирролидин 306
 Плазмодесмы 63
 Плазмолемма 64
 Плантаглюцид 286
 Пластиды 62
 Платифиллин 307
 Плотность насыпная 161
 Подготовка производства 167
 Подофиллин 492
 Подофиллотоксин 492
 Подслой ламинарный 79
 Полиметилсилоксан 226
 Полисахариды 210
 Полиспонин 456
 Полифенолы 441
 Полиэкстракты 252
 Полуацеталь 371
 Полупродукт 19
 Пористость слоя растительного
 сырья 93
 Потери
 механические 255

физико-химические 256
 химические 255
 Правила заготовки лекарственного
 растительного сырья 43, 52
 Препараты
 галеновые 33
 иммунологические 21
 комплексные 36
 радиоактивных изотопов 22
 суммарные
 неочищенные 33
 очищенные 36
 фитохимические 21
 химико-фармацевтические 20
 химические 20
 Пробка 66
 Прогоркание 217
 Пролин 304
 Проницаемость диэлектрическая
 90
 Протоберберин 361
 Протопин 304
 Псевдоэфедрин 342
 Псорален 475
 Пурин 309
Р
 Радиолозид 378
 Разность концентраций 85
 Рамнил 390
 Распределение противоточное 341
 Растворители 348
 Раунатин 365
 Реактив
 Вагнера 301
 Драгендорфа 301
 Майера 301
 Реакция
 Балье 400

Либермана—Бурхардта 399
 Регламент
 опытно-промышленный 44
 промышленный 44
 технологический 43
 Резерпин 364
 Ресурсы растительные 72
 Реум-эмодин 385
 Рутин 424
 Ряд элюотропный 350

С

Салидрозид 378
 Салицин 379
 Сальсолидин 342
 Сальсолин 342
 Самоокисление 217
 Сантонин 496
 Сапарал 460
 Сапонины 449
 Свойства растворителей 90
 Сенециофиллин 307
 Серия 18
 Серпентин 364
 Сеть эндоплазматическая 63
 Силибин 494
 Силибор 494
 Силикагель 348
 Силиконы 226
 Синигрин 383
 Сирингорезинол 491
 Склерейды 67
 Склеренхима 67
 Скополамин 344
 Слизи 211
 Смолы 220
 Соки 269
 Соласодин 310
 Сорбент

- неполярный 346
 полиамидный 346
 полярный 346
 Состав фракционный 162
 Спирт
 количественное определение 179
 регенерация 181
 ректификованный 149
 синаповый 491
 этиловый 89, 149
 Спорынья 353
 Стадия производства 19
 Стандарты
 государственные 41
 международные 42
 Стимуляторы
 биогенные 278
 Стрихнин 308
 Строфантин 400
 Строфантин К 412
 Строфантин-К 414
 Субстанция 18
 Сушилка
 вакуум-вальцовая 238
 распылительная дисковая 239
 струйно-распылительная 241
 сублимационная 244
 Сушка сублимационная (лиофильная) 243
 Схизандрин 490
 Сырьё
 доброкачественность 57
 загрузка 106
 классификация
 товароведческая 59
 фармакологическая 59
 химическая 59
 масса насыпная 161
 набухаемость 164
 обработка импульсная 122
 переработка комплексная 290
 подлинность 57
 растительное 49
 сыпучесть 163
- ## Т
- Танин 447
 Твин-80 92
 Теобромин 309
 Теофиллин 309
 Технические средства 19
 Технические условия 42
 Технологическая норма 19
 Технологическая операция 19
 Технологическая стадия 18
 Технологический выход 19
 Технологический процесс 18
 Технология 17
 Тимол 496
 Тиогликозиды 382
 Титрование неводное 338
 Ткань
 ассимиляционная 68
 водоносная 68
 воздухоносная 68
 выделительная 68
 запасающая 68
 механическая 67
 образовательная 65
 основная 68
 поглощающая 68
 покровная 65
 проводящая 66
 Тонoplast 64
 Точка изоэлектрическая 209
 Траворезка 158
 Трахеиды 66
 Триптофан 304

Тропин 355
Турбулентность межфазовая 316

У

Углеводы 210
Уголь активный (активированный)
347
Уравнение
Коллерова 95
Нернста 314
Установка
вакуум-выпарная 222
вакуум-циркуляционная- 228
многокопусная выпарная 227

Ф

Фармакопейная статья 42
общая 18
предприятия 42
Фенилаланин 304
Фенолгликозиды 376
Ферменты 209
Фионцид 270
Флаванон 415
Флафон 415
Флавоноид 417
Флавонол 415
Флакарбин 424
Флакозид 436
Флобафены 442
Флоэмы 66
Формула Мищенко и Равделя 317
Фосфолипиды 218
Франгула-эмодин 385
Франгулин 198
Фуробензокумарины 473
Фурукумарины 472

Х

Халкон 415
Хамазулен 495
Хелепин 436
Хиназолин 309
Хинолин 308
Хлоренхима 68
Хлоропласт 62
Хлорофиллипт 287
Хризацин 385
Хризофанол 385
Хроматин 61
Хроматография колоночная
распределительная 345
Хромон 415
Хромопласт 62
Хромосомы 61

Ц

Целанид 411
Центритерм 232
Цетаб 92
Цианин 439
Цимарин 400
Цимароза 398
Циннаметолигнан 487
Цитизин 359
Цитоплазма 62

Ш

Шиконин 72
Шкала Хикельбандта 350
Шрота выгрузка 106

Э

Экдизоны 482
Экстрагент

- ёмкость 315
вязкость 90
- Экстрагирование
двухфазной системой
экстрагентов 254
методы
непрерывные 97
периодические 97
теоретические основы 76
- Экстракт
белены масляный 252
крушины жидкий 197
листьев алоэ 279
- Экстрактор
Гильдербрандта 113
Гончаренко 320
дисковый 115
карусельный 119
непрерывно действующий 112
пружинно-лопастной 117
- Экстракты 191
густые 192
жидкие 192
сухие 192
- Экстракты-концентраты 251
- Экстракция
в системе жидкост
314
вихревая 123
противоточная не
ультразвуковая 1
циркуляционная
Эксельсиор 159
Электродиализ 333
Элеутерозид 491
Эмодин 385
Эпидерма 65
Эпоксилгнаны 486
Эргометрин 353
Эргостерин 482
Эрготамин 353
Эфедрин 311, 342
Эффект гидростатиче
- Я**
Ядро 61
Ядрышко 61
 β -ситостерин 482
GMP 45
N4-пропилаймалинбр