

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ФИТОСУБСТАНЦИЙ

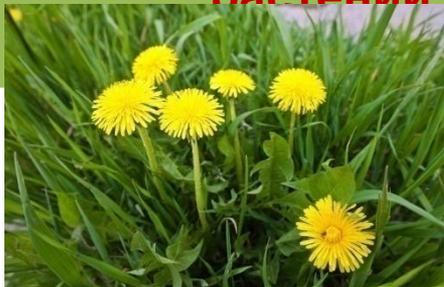


PhD, асс. Профессор Тургумбаева
А.А.

План лекции

- 1. Теоретические основы экстрагирования**
- 2. Факторы, влияющие на полноту и скорость экстракции**
- 3. Традиционные методы экстрагирования**
- 4. Методы интенсификации процесса экстрагирования**
- 5. Экстракты (Extracta)**
- 6. Отечественные производители фитосубстанций**
- 7. Задания для самостоятельной работы**
- 8. Перечень литературных источников**

**Флора Казахстана
содержит
более 6000 видов
растений:**



1025 видов – потенциальные источники эфирных масел;

200 видов – терпеноидсодержащие растения;

120 видов – алкалоидсодержащие растения;

130 видов – источники фенольных соединений;

42 вида – источники стероидов;

Более 4000 видов - остальные растения, содержащие другие БАВ .

Экстрагирование

На стадии смачивания сырья:

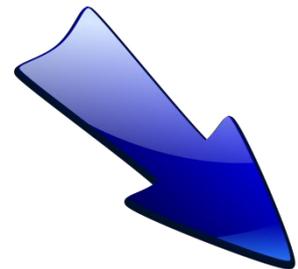
- ✓ Капиллярная пропитка;
- ✓ диффузия экстрагента через мембрану

На стадии образования первичного сока:

- ✓ собственно растворение веществ;
- ✓ десорбция и растворение;
- ✓ гидролиз пектиновых веществ;
- ✓ внутриклеточная и внеклеточная диффузия веществ (вымывание)

На стадии массообмена:

- ✓ молекулярная диффузия;
- ✓ диффузия путем конвекции;
- ✓ мембранная диффузия (диализ веществ через пористую оболочку клетки)





Молекулярная диффузия

$$\frac{dM}{dt} = -D \cdot F \cdot \frac{dC}{dx}$$

где:

$\frac{dM}{dt}$ – скорость диффузии кг / с;

dC – разность концентраций, на границе раздела фаз, кг/м³;

dx – изменение толщины диффузионного слоя, м;

F – поверхность раздела фаз, м²;

D – коэффициент молекулярной диффузии, который показывает количество вещества (кг), которое диффундирует в единицу времени (с), через единицу площади (м²); при разности концентраций, равной единице (кг/м³) и толщине слоя – 1 м



Конвективная диффузия

$$\frac{dM}{d\tau} = -\beta \cdot F \cdot dC$$

$\frac{dM}{dt}$ – скорость диффузии кг / с;

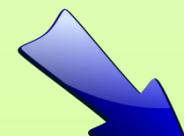
F – поверхность раздела фаз, м²;

dC – разность концентраций, на границе раздела фаз, кг/м³;

β – коэффициент конвективной диффузии, который показывает количество вещества (кг) переносимое за 1 с через поверхность в 1 м² при разности концентраций 1 кг/м³.

Факторы, влияющие на полноту и скорость экстракции

1	<u>Степень измельченности сырья</u>	Листья, цветки – до частиц размером не более 5мм Стебли, кору, корни, корневища – не более 3 мм Плоды, семена – не более 0,5 мм (некоторые семена и плоды допускаются и в цельном виде) ГФ РК 1 том, 571 стр.
2	Разность концентраций и гидродинамические условия	- экстрагирование с перемешиванием сырья и экстрагента, - периодической смены экстрагента и др.
3	Температура Давление	- от 28°C до 80°C - докритические условия - до 73,8 атм. - сверхкритические условия – выше 73,8 атм
4	<u>Полярность экстрагента</u>	- Полярные - Малополярные - неполярные
5	<u>Вспомогательные вещества природа и количества</u>	- классификация по природе - количества экстрагента
6	Добавление поверхностно активных веществ (ПАВ)	0,01-0,1 %
7	Подача экстрагента в сырье	«сверху вниз» «снизу вверх» (позволяет добиться большего выхода БАВ)
8	Плотность укладки сырья	$h = 0,005(x/d^2)$ где: h – высота слоя сырья, x – масса сырья,



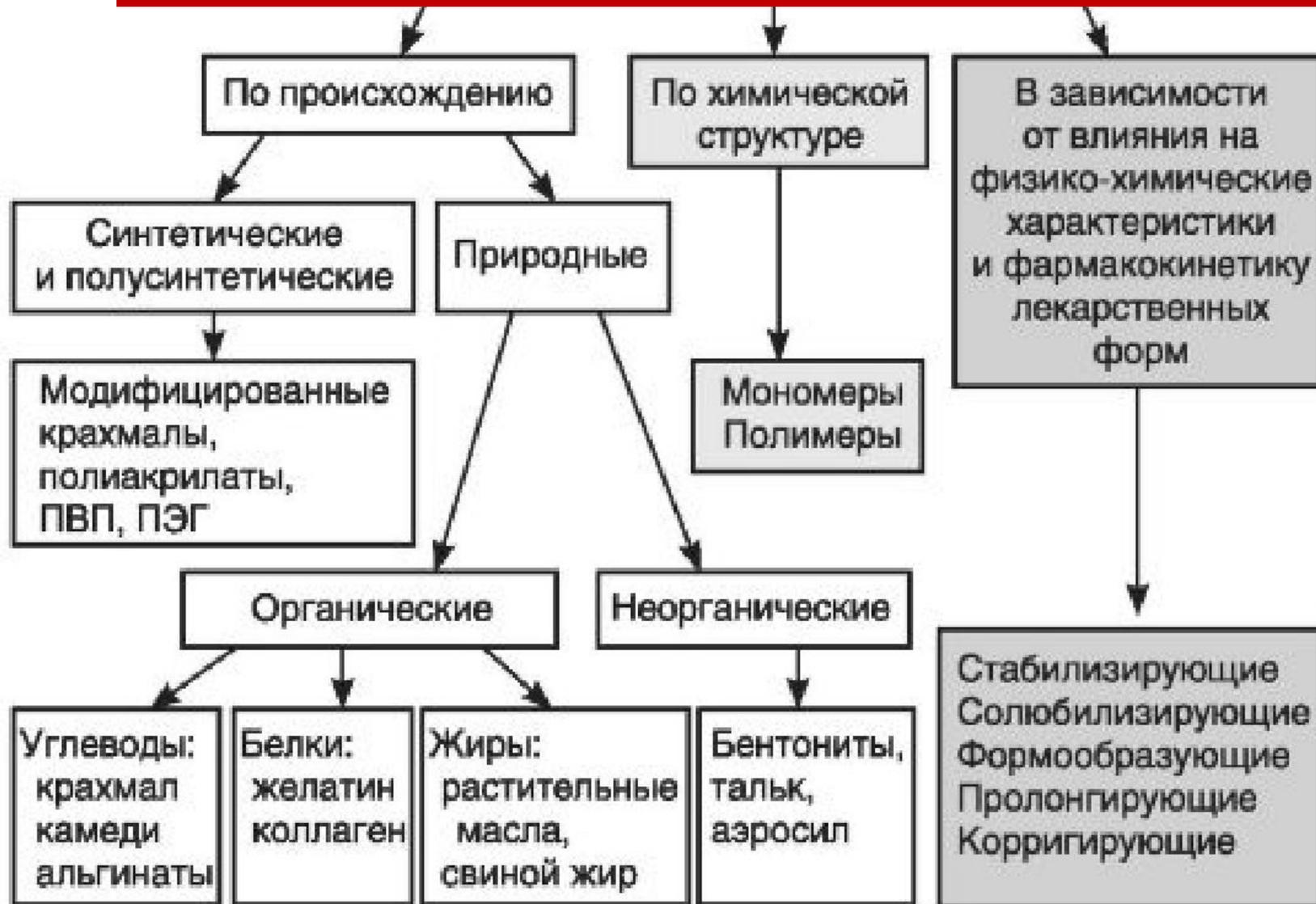


Физические свойства экстрагентов:

Экстрагент	Вязкость, СПЗ	Поверхностное натяжение, дин/см ²	Диэлектрическая постоянная
Полярные			
Вода	1,00	72,75	78,3
Глицерин	1490	62,47	64,1
Спирт метиловый	0,60	22,99	37,9
Малополярные			
Спирт этиловый	1,20	22,03	25,2
Ацетон	0,32	23,7	20,70
Спирт пропиловый	2,23	22,90	19,7
Спирт бутиловый	2,95	24,6	17,7
Неполярные			
Дихлорэтан	0,89	32,20	10,3
Кислота уксусная	1,21	27,79	6,2
Хлоророрм	0,57	27,14	4,7
Эфир этиловый	0,23	16,49	4,2
Углерод четыреххлористый	0,97	25,68	2,2



Вспомогательные вещества классифицируют:



1. Объем требуемого количества экстрагента определяют по формуле:

$$X = P_c \cdot K + V$$

где

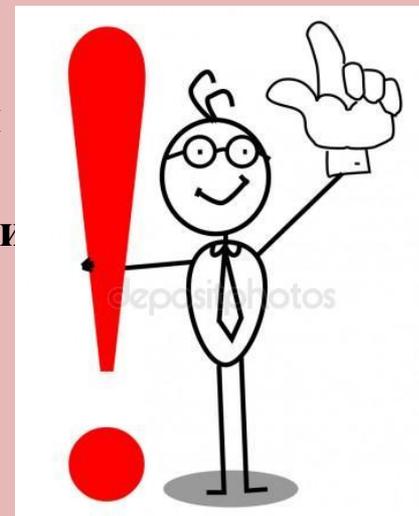
X_1 – количество экстрагента с учетом спиртопоглощения
мл

X_2 – количество экстрагента с учетом расходного коэффициента

P_c – масса сырья, г.

K – коэффициент спиртопоглощения

V – объем настойки, мл



Например:

Должны получить 30 мл настойки валерианы. Настойка готовится в соотношении 1:5 на 70% этаноле, коэффициент спиртопоглощения для корней и корневищ валерианы 1,5, расходный коэффициент – 1,03. Масса сырья составит 6,0г (30:5=6).

$$X_1 = 6,0 \cdot 1,5 + 30 \text{ мл} = 39 \text{ мл } 70\% \text{ этанола.}$$

С учетом расходного коэффициента:

$$X_2 = 39 \cdot 1,03 = 40,17 \text{ мл } 70\% \text{ этанола}$$

Традиционные методы экстрагирования



Мацерация

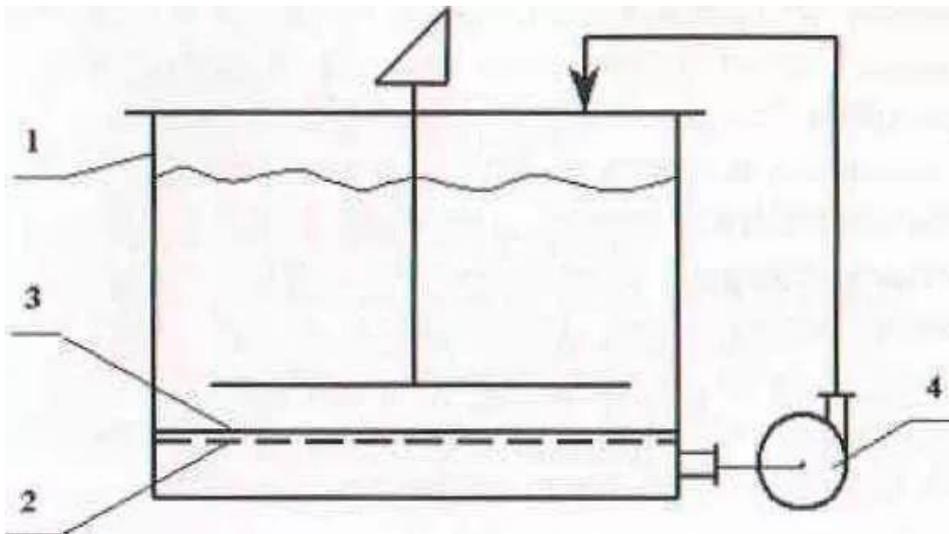


Схема мацерационного бака с циркуляцией экстрагента

мацерационный бак (1) с ложным (перфорированным) дном (2), фильтрующий материал (3), насос (4)

Достоинства метода:

- простота технологии;
- возможность получения гомеопатических экстракционных препаратов

Недостатки метода:

- длительность процесса;
- недостаточная истощенность сырья;
- малый выход БАВ.



Перколяция

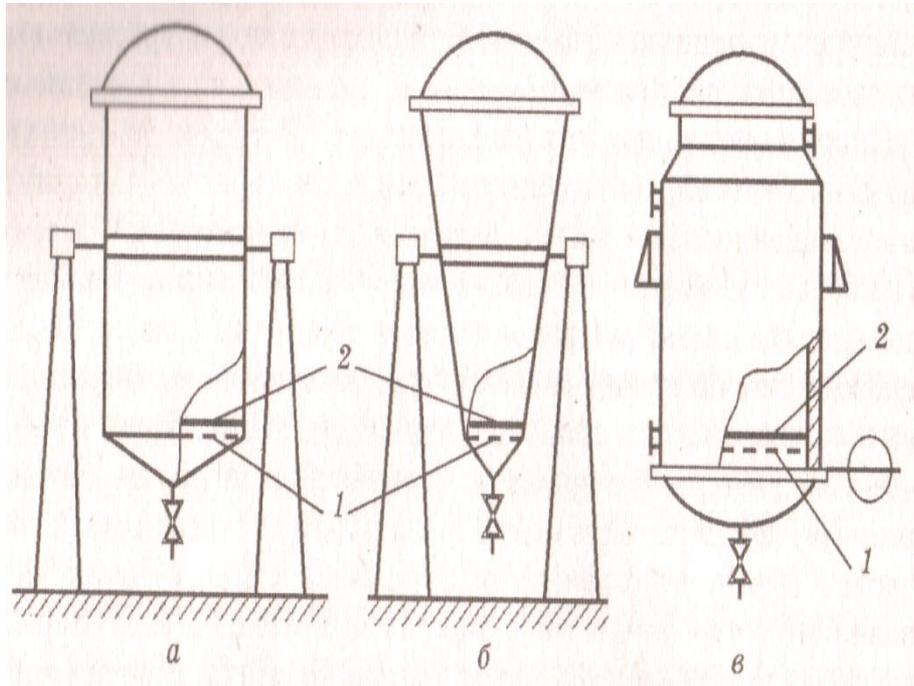


Схема перколяторов-экстракторов

ложное дно (перфорированная сетка) (1),
фильтрующий материал (2)

Достоинства
метода:

- большой выход БАВ;
- простота оборудования;
- меньшие временные затраты.

Недостатки
метода:

- энергозатраты при подаче экстрагента в перколятор.



Циркуляционное экстрагирование

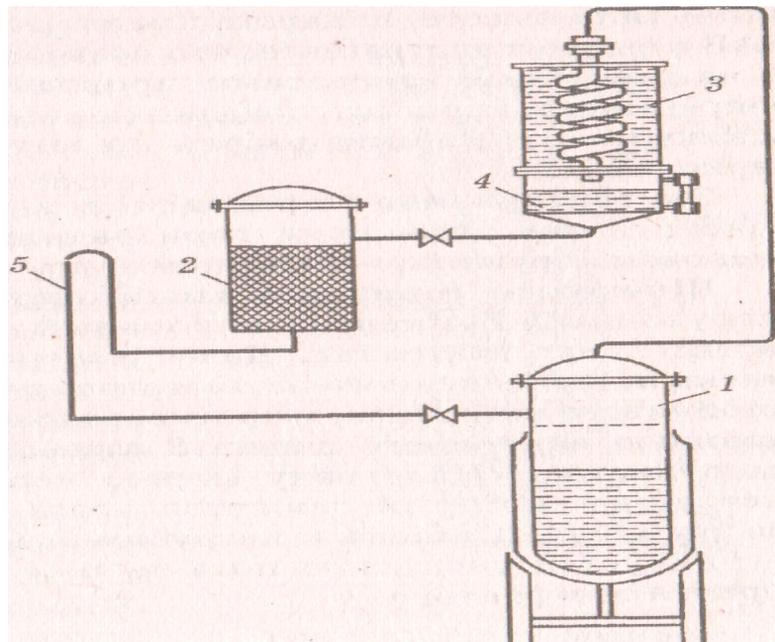


Схема циркуляционного аппарата типа Сокслета

1-куб, 2- экстрактор, 3-конденсатор, 4- сборник, 5- сифонная трубка

Достоинства метода:

-высокий выход БАВ;
-полученное извлечение не требует очистки.

Недостатки метода:

-относительная дороговизна оборудования и экстрагента;
-энергозатраты;
-возможность загрязнения атмосферы органическим летучим растворителем.

МЕТОДЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Ультразвуковая
(акустическая)
экстракция

Вихревая
экстракция или
турбоэкстракци
я

Двухфазна
я

Микроволновая

Экстрагирование с
использованием
электроплазмолиз
а и
электродиализа

Экстрагирование
сырья с помощью
роторно-
пульсационного
аппарата (РПА)

Экстрагирование с
применением
импульсного
магнитного поля

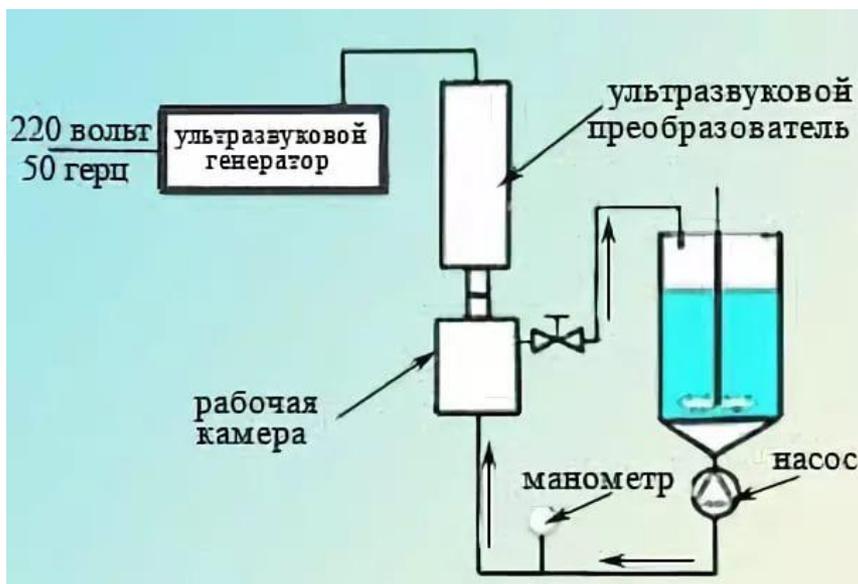
Экстрагирование сжиженными
газами Экстрагирование
сжиженными газами,

ВИДЕ
О





Экстрагирование с применением ультразвука



Аппаратурное оснащение процесса: экстрактор, внутри которого установлен источник ультразвука.

Достоинства метода:

- увеличение границы раздела фаз за счет дисперсии частиц ЛРС;
- частичное разрушение клеток растительного материала;
- создание максимальной разности концентраций вследствие интенсивного перемешивания и возникновения конвективной

Недостатки метода:

- дороговизна оборудования и энергозатраты;
- индифферентный по отношению к действующим веществам.



Экстрагирование сырья с помощью роторно-пульсационного аппарата (РПА)

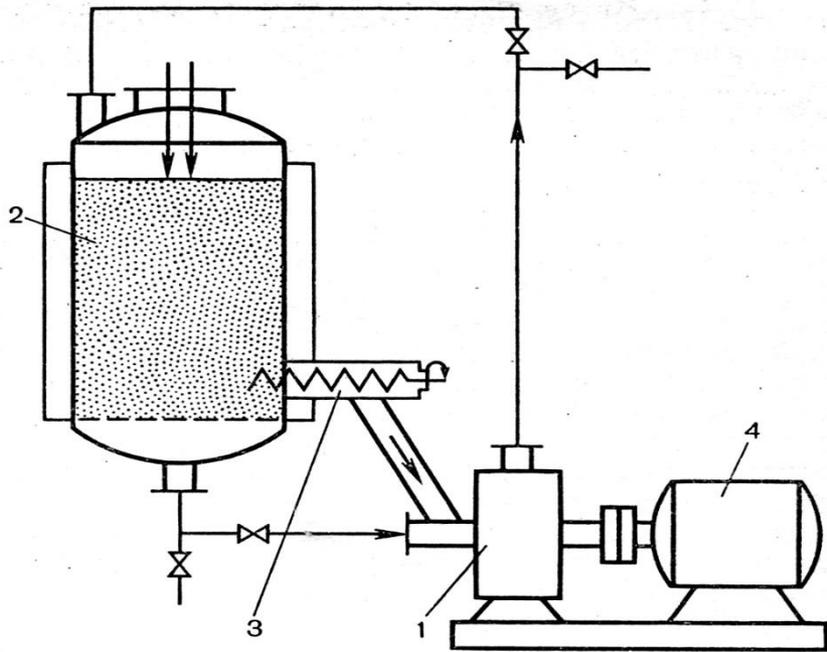


Схема роторно-пульсационного аппарата (РПА)

1-РПА, 2-экстрактор, 3-питатель шнековые для подачи сырья, 4-двигатель

Достоинства метода:

-меньшие временные затраты;
-большой выход БАВ;
-простота оборудования.

Недостатки метода:

-повышение температуры влияет на БАВ и потерю экстрагента;
-дороговизна оборудования и энергозатраты.



Экстрагирование с использованием электроплазмолиза и электродиализа

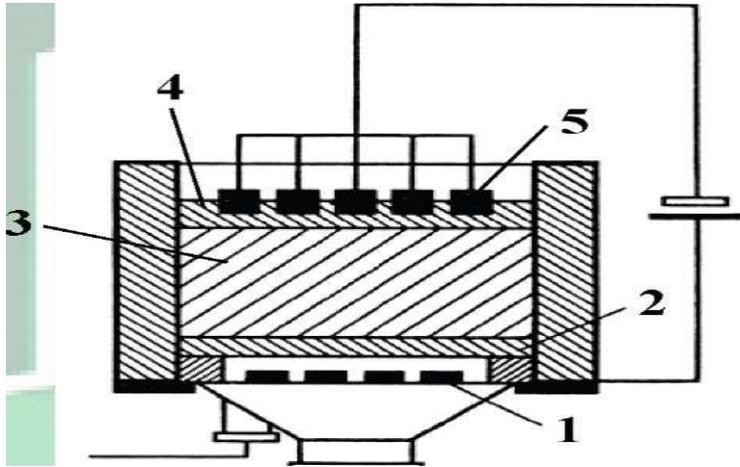


Схема установки с использованием электродиализа

1-перфорированная пластинка, 2-фильтрующий материал, 3-предварительно намоченное сырье, 4- крышка , 5- графитовый анод

Достоинства метода:

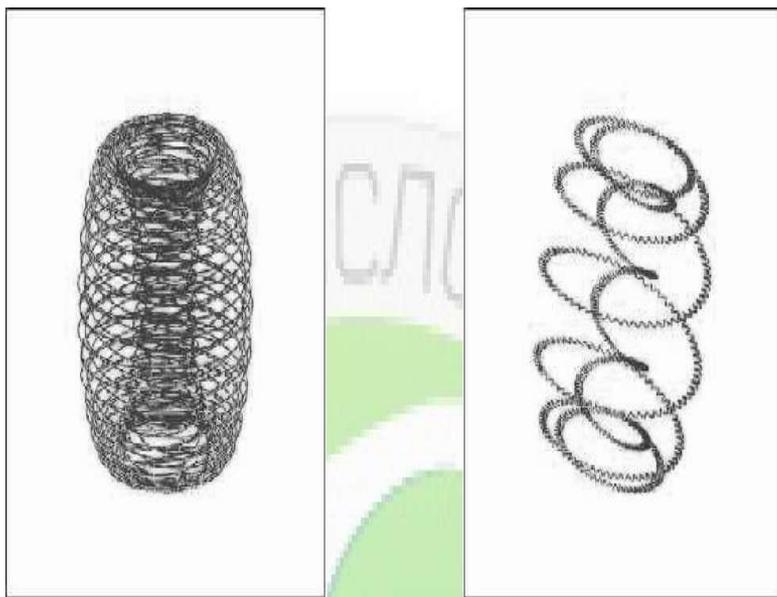
- избирательная проницаемость свежего растительного сырья;
- сокращение времени процесса экстрагирования,
- повышение выхода БАВ.

Недостатки метода:

- дороговизна оборудования и энергозатраты;
- индифферентный по отношению к действующим веществам.



Вихревая экстракция или турбоэкстракция



**Схема движения
жидкости при вихревой
экстракции**

Достоинства метода:	Недостатки метода:
<ul style="list-style-type: none">- максимальное истощение БАВ;- интенсивное перемешивание экстрагента и сырья при одновременном измельчении сырья.	<ul style="list-style-type: none">-повышение температуры влияет на БАВ и потерю экстрагента;-дороговизна оборудования и энергозатраты.

Микроволновая экстракция



Multiwave 3000 с ротором для экстракции 16SOLV позволяет быстро проводить экстракцию растворителем. Достигаемая во время процесса экстракции высокая температура (до 240°C) значительно сокращает время экстракции. Экстракция происходит в полностью закрытых сосудах, это гарантирует минимальный расход растворителей. Погружной беспроводной датчик давления/температуры в одном из сосудов (сосуд сравнения) обеспечивает точный контроль над процессом.



Достоинства метода:

- повышение десорбции веществ;
- увеличение коэффициента свободной диффузии;
- ускорение прохождения молекул через клеточные оболочки.



Двухфазная экстракция

Применение в качестве экстрагента двухфазной системы растворителей позволяет за один технологический цикл получить одновременно водно-спиртовое и масляное извлечения. Высокая эффективность метода экстракции двухфазной системой экстрагентов по сравнению с экстракцией маслом определяется ролью спиртовой фазы как фактора набухания сухого растительного сырья, а так же промежуточного растворителя и переносчика липофильных веществ из клеток сырья в масляную фазу.





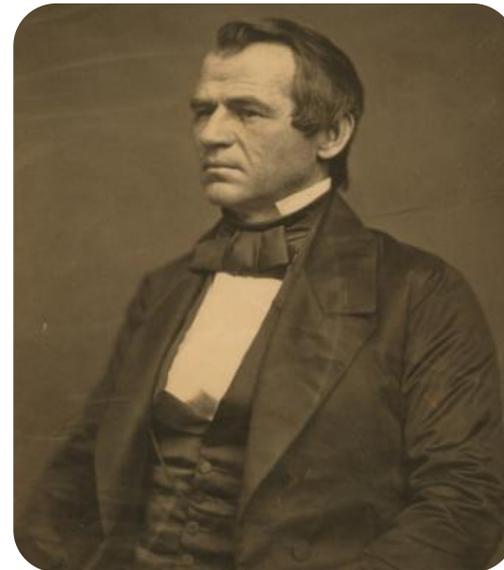
Экстрагирование с применением импульсного магнитного поля

При электроимпульсном способе интенсификация массопереноса достигается с помощью высоковольтного разряда, образующегося в результате аккумуляирования электрической энергии и ее выделения в короткие промежутки времени. Электрические разряды ускоряют течение внутриклеточной диффузии за счет возникновения конвективной диффузии и частичного разрушения клеточных оболочек.

Достоинства метода:

- возможность ведения процесса при небольшом соотношении сырье-экстрагент (1:4);
- достижение значительного выхода БАВ;
- ускорение процесса экстрагирования.

История развития технологии СК флюидной экстракции



❖ *1879-1880 гг. Хенней и Хогарт описали мощные растворяющие способности сверхкритического газа для твердых веществ.*

❖ *1869 г. Эндрюс провел исследования на примере бинарных смесей $CO_2 - N_2$.*

30-е годы. В США опубликованы патенты с описанием методов разделения ВМС, противоточной экстракции нефти и очистки жирных масел.

50-е годы XX века. В СССР Щузе предложил метод фракционирования сырого масла, экстракции горного воска и получения ланолина из шерсти.

60-е годы XX века. Прорыв в области СК экстракции сделали работы Цозеля (Институт Макса Планка по исследованиям угля). Эти работы дали мощный толчок для развития исследований в самых различных областях, и, в конце концов, привели к проведению в 1978 году первого симпозиума в Эссене. Темой этого симпозиума была "Экстракция сверхкритическими газами".

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДОВ

ЭКСТРАКЦИЯ

- фармацевтика
- косметология
- пищевая промышленность
- пивоваренная промышленность

ПРОИЗВОДСТВО НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ

- аэрогели
- строительные материалы
- производство полимеров

ОЧИСТКА

- радиоэлектроника
- нанотехнологии в электронике
- переработка отходов - скво (сверхкритическое водное окисление)
- бытовая химчистка
- ядерная энергетика

МИКРОНИЗАЦИЯ

- Наночастицы
- Порошковые краски

Применение углекислого газа в качестве растворителя имеет следующие преимущества:

CO₂ физиологически не вызывает опасений. Он находится в содержащих углекислоту напитках и в ряде случаев является конечным продуктом обмена веществ организма человека;

CO₂ не горюч и не является взрывчатым веществом, следовательно, в технологическом цикле нет необходимости в специальных устройствах против возгорания и взрыва;

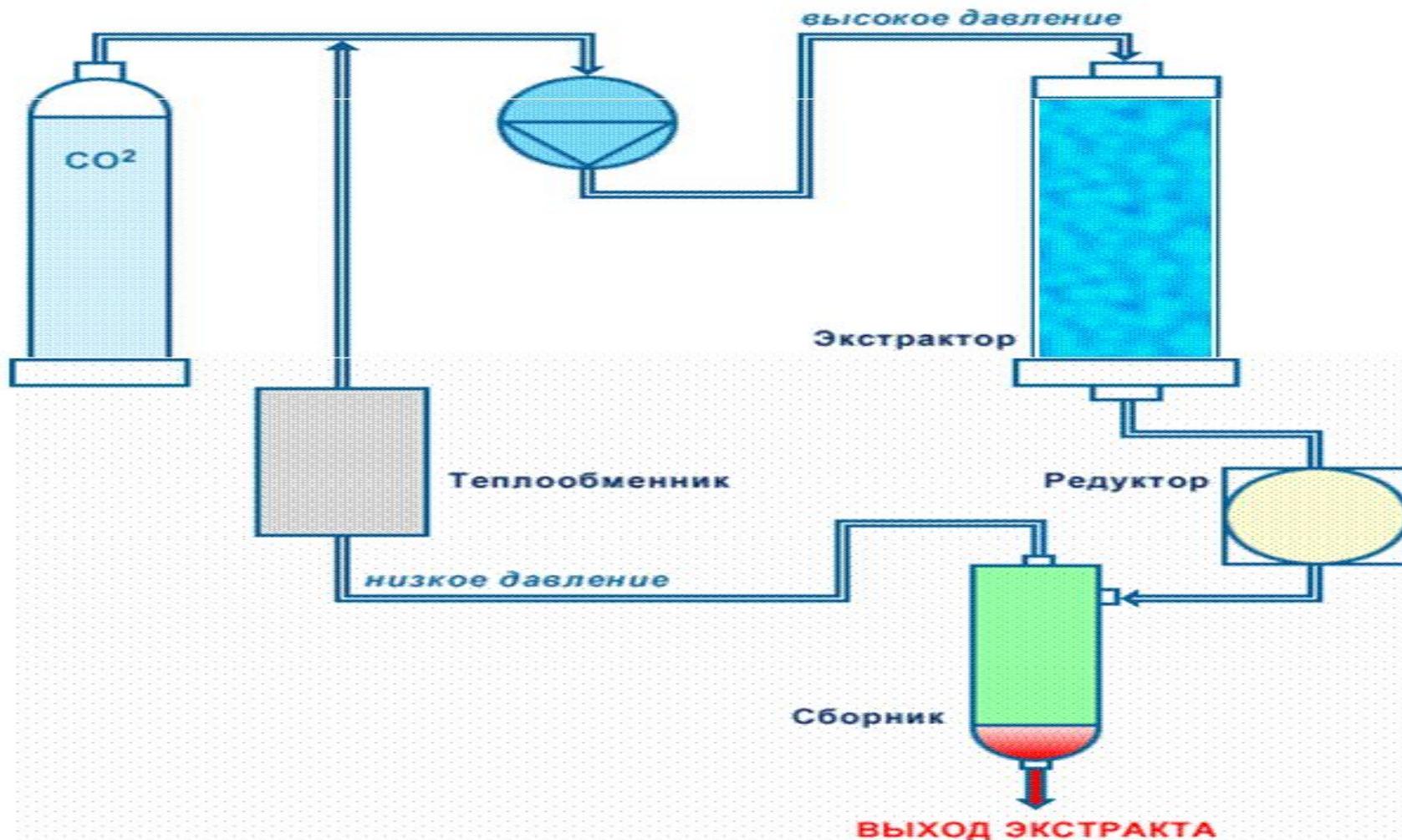
CO₂ безопасен для окружающей среды, он не дает сточных вод и отработанных растворителей, тем самым исключая обычные дополнительные расходы;

CO₂ для производственных целей может быть использован в больших количествах как относительно дешевый экстрагент.

Критические показатели газов

Наименование газа	Температура критической точки (°C)	Давление критической точки (атм)	Критическая плотность (г/см ³)
Этен	9.9	50,5	0.20
Трифторметан	25.9	46.9	0.52
Углекислый газ	31.0	72.9	0.47
Этан	32.2	48.2	0.2
Оксид азота	36.5	71.7	0.46
Сернистый гексафторид	45.6	37.7	0.73
Пропилен	91.9	45.4	0.22
Пропан	96.8	42.4	0.22

Принципиальная схема установки для СК CO_2 экстракции



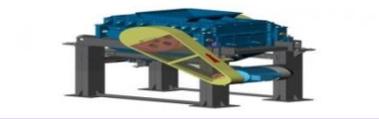


Химический состав экстрактов цветков календулы

Показатели	Водно-спиртовая экстракция	Масляная экстракция	СК-СО2 экстракция
Содержание эфирной части	До 0,5 %	0,85 %	6 %
Содержание жировой части	—	Свыше 60 %	Пальмитиновая к. 6% Линоленовая к. 30 % Олеиновая 15% Стеариновая 4%
содержание стероидной части	—	Около 36 %	Кампестерол 1,9 % Стигмастерол 2 % Фукостирол 1,5 % Амюрин 3,6 % Ланостерол 6,5 % Тараксакостерол 1 %



Классификация измельчающих машин в зависимости от способа измельчения

Способ измельчения	Типы машин	
Изрезывание	Траво-, корнерезки	
Раздавливание	Валковые дробилки	
Истирание и раздавливание	Дисковые мельницы, валки	
Удар	Молотковые мельницы, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы	
Удар, истирание	Шаровые, вибрационные мельницы	

Экстракты (Extracta)



✓ Экстракты жидкие (Экстракты жидкие (Extracta fluida)) – жидкие препараты, в которых обычно одна их часть по массе или по объему эквивалентна одной части по массе высушенного растительного или животного сырья.

✓ Экстракты густые (Экстракты густые (Extracta spissa)) – мягкие препараты, получаемые путем выпаривания или частичного выпаривания растворителя, использованного для экстракции (содержат до 25 % влаги)



✓ Экстракты сухие (Экстракты сухие (Extracta sicca)) – твердые препараты, получаемые путем удаления использованного для экстракции растворителя. Потеря в массе при высушивании или содержание воды в сухих экстрактах обычно не должны превышать 5 % влаги.

НОМЕНКЛАТУРА ЖИДКИХ ЭКСТРАКТОВ



Наименование экстракта	Сырье	Экстрагент (спирт), %	Основные действующие вещества	Фармакологическое действие (применение)
1 Экстракт боярышника Extractum Crataegi	Плоды боярышника Fructus Crataegi	70	флавоноиды	сердечно-сосудистое
2 Экстракт валерианы 1:2 Extractum Valerianae	Корневища с корнями валерианы Rhizomata cum radicibus Valerianae	40	эфирное масло	седативное
3 Экстракт водяного перца Extractum Polygoni hydropiperis	Трава водяного перца Herba Polygoni hydropiperis	70	флавоноиды	кровоостанавливающее
4.Экстракт горицвета 1:2 Extractum Adonidis	Трава горицвета весеннего Herba Adonidis vernalis	25	сердечные гликозиды	сердечно-сосудистое средство
5 Экстракт калины Extractum Viburni	Кора калины Cortex Viburni	50	дубильные вещества, витамины	кровоостанавливающее
6 Экстракт крапивы Extractum Urticae	Листья крапивы Folia Urticae	50	витамины	кровоостанавливающее
7 Экстракт крушины Extractum Frangulae	Кора крушины Cortex Frangulae	70	антрацен-производные	слабительное
8 Экстракт кукурузных рылец Extractum Stigmati Majdis	Кукурузные рыльца Stigmatum Majdis	70	флавоноиды, витамины	желчегонное
9 Экстракт левзеи Extractum Leuzeae	Корневища с корнями левзеи Rhizomata et radices Leuzeae	70	фенольные соединения (лигнаны)	стимулирующее ЦНС
10 Экстракт пассифлоры Extractum Passiflorae	Трава пассифлоры Herba Passiflorae	70	алкалоиды	седативное
11 Экстракт пастушьей сумки Extractum Bursae pastoris	Трава пастушьей сумки Herba Bursae pastoris	70	витамины	кровоостанавливающее
12 Экстракт пустырника 1:2 Extractum Leonuri	Трава пустырника Herba Leonuri	25	флавоноиды	седативное
13 Экстракт родиолы Extractum Rhodiolae	Корневища и корни родиолы розовой Rhizomata et radices Rhodiolae roseae	40	фенольные соединения, дубильные вещества	тонизирующее



НОМЕНКЛАТУРА ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ

Наименование экстракта	Сырье	Экстрагент	Основные действующие вещества	Фармакологическое действие (применение)
1. Экстракт валерианы густой <i>Extractum Valerianae spissum</i>	Корневища с корнями валерианы <i>Rhizomata cum radicibus Valerianae</i>	спирт 40%	эфирное масло	седативное
2. Экстракт красавки густой <i>Extractum Belladonnae spissum</i>	Листья и трава красавки <i>Folia et herba Belladonnae</i>	спирт 20%	алкалоиды	холинолитическое (спазмолитическое)
3. Экстракт мужского папоротника густой <i>Extractum Filicis maris spissum</i>	Корневища мужского папоротника <i>Rhizomata Filicis maris</i>	эфир	фенольные соединения (филицин)	противоглистное
4. Экстракт полыни густой <i>Extractum Absinthii spissum</i>	Трава полыни <i>Herba Absinthii</i>	хлороформная вода	горечь	желчегонное, возбуждающее аппетит
5. Экстракт солодки густой <i>Extractum Glycyrrhizae spissum</i>	Корни солодки <i>Radices Glycyrrhizae</i>	раствор аммиака 0,25%	сапонины	отхаркивающее средство



НОМЕНКЛАТУРА СУХИХ ЭКСТРАКТОВ.

Наименование экстракта	Сырье	Экстрагент	Основные действующие вещества	Фармакологическое действие (применение)
1. Экстракт алтеевого корня сухой 1:1 <i>Extractum Althaeae siccum</i>	Корень алтея <i>Radices Althaeae</i>	спирт 25%	слизи	отхаркивающее
2. Экстракт бессмертника сухой <i>Extractum Helechrysi siccum</i>	Трава бессмертника <i>Herba Helechrysi</i>	спирт 20%	флавоноиды	желчегонное
3. Экстракт горицвета сухой 1:1 <i>Extractum Adonidis siccum</i>	Трава горицвета весеннего <i>Herba Adonidis vernalis</i>	спирт 20%	сердечные гликозиды	сердечно-сосудистое средство
4. Экстракт красавки сухой <i>Extractum Belladonnae siccum</i>	Листья и трава красавки <i>Folia et herba Belladonnae</i>	спирт 20%	алкалоиды	холинолитическое (спазмолитическое)
5. Экстракт крушины сухой <i>Extractum Frangulae siccum</i>	Кора крушины <i>Cortex Frangulae</i>	спирт 70%	антраценпроизводные	слабительное
6. Экстракт ревеня сухой <i>Extractum Rhei siccum</i>	Корень ревеня <i>Radices Rhei</i>	спирт 30%	антраценпроизводные	слабительное
7. Экстракт солодкового (лакричного) корня <i>Extractum Glycyrrhizae siccum</i>	Корень солодки <i>Radices Glycyrrhizae</i>	раствор аммиака 0,25%	сапонины	отхаркивающее
8. Экстракт термопсиса сухой 1:1 <i>Extractum Thermopsideis siccum</i>	Трава термопсиса <i>Herba Thermopsideis</i>	спирт 25%	алкалоиды	отхар

Технологическая схема экстрактов



Показатели качества экстрактов:

1	Описание	Цвет, запах
2	идентификация	[2.3] ГФ РК идентификация
3	содержание этанола или относительная плотность	[2.2.5] ГФ РК относительная плотность. 2.9.10 содержание этанола.
4	сухой остаток (жидкие и густые экстракты)	[2.8.16] ГФ РК содержание должно соответствовать требованиям, указанным частной статье.
5	потеря в массе при высушивании (густые и сухие экстракты)	[2.8.17] ГФ РК При необходимости. Должно соответствовать требованиям, указанным в частной статье.
6	тяжелые металлы	[2.4.8, метод А] ГФ РК не более $10^{-2}\%$ (100 млн ⁻¹) в экстрактах при отсутствии других указаний в частной статье.
7	микробиологическая чистота (густые, сухие, жидкие неспиртовые экстракты)	[5.1.4.] ГФ РК микробиологическая чистота
8	Количественное определение	Метод спектрофотометрии, ВЭЖХ и другие

Выводы:

В Казахстане наиболее перспективным направлением в области создания оригинальных лекарственных препаратов является разработка фитопрепаратов. Многие способы экстрагирования активных компонентов растительного сырья характеризуются малоэффективными, экологически опасными технологиями. В зависимости от вида экстрагента, теряются те или иные ценные соединения и их свойства. В последние годы резко возрос интерес к использованию в качестве экстрагента диоксида углерода в различных его фазовых состояниях, что объясняется уникальными свойствами диоксида углерода. Степень извлечения полезных веществ значительно превосходит результаты экстракции другими растворителями (органические растворители, водно-спиртовые смеси и т.д.). Экстракт представляет собой натуральный продукт без примеси растворителя, он стерилен (диоксид углерода подавляет микрофлору), срок хранения экстрактов более 5 лет.

Получаемые экстракты могут использоваться в качестве фитосубстанций для разработки на их основе лекарственных средств – таблеток, мазей, суппозиторий и т.д.

Отечественные производители фитосубстанции

	ТОО «Фито-аромат» (г. Алматы)
	ТОО «Фито леум»
	НПЦ «Фитохимия» (г. Караганда)
	ТОО «Кызыл май»

Перечень литературных источников

1. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х томах. / В.И. Чуешов, О.И. Зайцев, С.Т. Шебанова, М.Ю. Чернов; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2013. – 560 с.
2. Экстракционные фитопрепараты промышленного производства: Учебно-методическое пособие / Т.Г. Хоружая, В.С. Чучалин.- Томск: Изд-во НТЛ, 2004. -123 с
3. Химия и технология фитопрепаратов: Учебное пособие для вузов/ С.А. Минина, Е. И. Каухова.-Москва: Изд-во ГЭОТАР-МЭД, 2004.-516 с.
4. Практикум по промышленной технологии лекарственных средств для студентов специальности «Фармация»/Под ред. Рубан Е.А. –Х.:НФаУ,2014.-389 с.
5. Экстрактивные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья: Учебно-методическое пособие / М.В. Леонова, Ю.Н. Климочкин.-Самара: СамГТУ, 2012.-118 с.
6. Государственная Фармакопея РК и др. нормативная документация МЗ РК

СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!