

На правах рукописи



ТУРМАНИДЗЕ
Георгий Нодарович

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ГЕСПЕРИДИНА И ДИОСМИНА

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2025 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сорокин Владислав Валерьевич кандидат фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Молохова Елена Игоревна доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии

Облучинская Екатерина Дмитриевна

доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Мурманский морской биологический институт Российской академии наук», главный научный сотрудник лаборатории зообентоса и руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «23» сентября 2025 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте диссертационного совета (<http://dissovet.spcpu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Производство субстанции гесперидина и получаемого из него диосмина является перспективным, поскольку эти вещества широко используются в медицине для лечения различных заболеваний. Гесперидин и диосмин применяются для улучшения кровообращения, уменьшения воспаления и боли, укрепления сосудистых стенок и лечения варикозного расширения вен.

Варикозная болезнь - заболевание, при котором расширяются поверхностные вены и сосуды, образуются "узлы", что нарушает нормальный кровоток. Это одно из наиболее распространённых заболеваний периферических сосудов. В развитых странах варикозом страдают около 25–33% женщин и 10–20% мужчин. В Российской Федерации зарегистрировано около 42 миллионов человек с симптомами варикоза, и эта цифра продолжает расти, увеличиваясь примерно на 2,5% ежегодно. Особую тревогу вызывает тот факт, что варикозное расширение вен все чаще диагностируют у подростков 12–16 лет.

Гесперидин и диосмин получают из растительного сырья, преимущественно цитрусовых.

Сырье для производства гесперидина и диосмина – кожура апельсина, может быть получена по минимальной стоимости от компаний, производящих натуральные соки. Производители заинтересованы в использовании остающихся у них отходов после производства сока, потому что их утилизация может быть весьма затратной. Так, на вывоз и утилизацию отходов кожуры апельсина в Сицилии уходит порядка 16 млн евро в год, из них 6 млн - затраты на транспорт, а 10 млн - непосредственно на утилизацию. Сырье может быть импортировано из Китая, Индии или других стран глобального Юга. Также может быть организован сбор сырья внутри страны, с точек продаж свежевыжатого сока в крупных городах РФ.

В Российской Федерации наблюдается значительный импорт фармацевтических субстанций диосмина и гесперидина, используемых в производстве препаратов для лечения хронической венозной недостаточности. В 2017 году препараты на основе комбинации диосмина и гесперидина занимали 68,9 % оптовых продаж в сегменте средств для лечения хронической венозной недостаточности, что свидетельствует о высоком спросе на эти субстанции. Согласно данным за 2018 год, компания Servier стала крупнейшим импортёром субстанций, поставив в Россию продукцию на сумму около 190 млн долларов, включая значительные объёмы комбинации гесперидина и диосмина для производства оригинального препарата Детралекс®.

В 2022 году отмечен рост импорта диосмина: за первые пять месяцев объем поставок увеличился в 7 раз по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года.

Согласно данным «DSM group», по стоимостному объёму аптечных продаж в июле 2023 года препарат Детралекс® занял 3-е место (0,8%). Детралекс® является ведущим брендом группы препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы (4,8 % в руб.).

Таблица 1. Топ 5 брендов ЛП по стоимостному объёму продаж в России в июле 2023 года согласно «DSM group»

Рейтинг		Бренд	Стоимостный объем, млн руб.	Доля, %	Прирост июнь 2023 / июль 2023
Июнь	Июль				
1	1	Ксарелто®	1 120,3	1,1	0,5 %
2	2	Эликвис®	982,8	0,9	-0,3 %
3	3	Детралекс®	812,1	0,8	-2,1 %
4	4	Нурофен®	754,8	0,7	4,9 %
5	5	Пенталгин®	678,8	0,6	4,3 %

Технология получения гесперидина зарубежными производителями остаётся коммерческой тайной, что показывает актуальность разработки отечественных эффективных и экономически выгодных методов производства этой субстанции. Результаты таких

исследований могут найти применение в производстве лекарственных препаратов, косметической продукции и пищевых добавок. Организация производства гесперидина и диосмина в России обеспечит отечественный рынок качественными и доступными продуктами на основе природных компонентов, одновременно снижая зависимость от импортных поставок.

Степень разработанности темы исследования

Технологии выделения гесперидина из плодов цитрусовых имеют значительную базу исследований. Публикации по теме, охватывающие исследования по получению гесперидина, начиная с работ 1920-х годов и до современных исследований, описывают химическую характеристику гесперидина, его фармакологические свойства и применение в различных отраслях. Однако, несмотря на большое количество данных, описание технологий промышленного выделения и производства гесперидина из растительного сырья и их анализ, с точки зрения технологической эффективности, встречается редко. Это указывает на существующие пробелы между лабораторными и промышленными технологиями выделения гесперидина и говорит о необходимости проведения комплексных исследований в области переработки больших объёмов сырья и масштабировании процессов.

Основные лабораторные методы выделения гесперидина включают щелочную экстракцию кожуры цитрусовых с последующей очисткой (например, осаждением, адсорбцией или хроматографическими методами). Как правило, такие методы очистки трудно поддаются масштабированию, хотя и позволяют получать в лаборатории продукт высокой чистоты. Для таких методов характерны сложность аппаратного оформления, высокие энергозатраты, длительностью процесса, использование токсичных растворителей, что снижает их экономическую и экологическую эффективность. Вопросы оптимизации таких процессов, снижение затрат и поиск более «зелёных» альтернатив, остаются недостаточно проработанными.

Анализ патентной базы демонстрирует развитие инновационных методов получения гесперидина за рубежом. Лидирующими являются зарубежные компании, применяющие современные методы очистки и синтеза, что подтверждается патентами, опубликованными в последние годы.

Резкий рост интереса к выделению и использованию субстанций гесперидина и диосмина наблюдается в последние несколько лет, что связано с лечением последствий COVID-19. Пациенты, перенёсшие инфекцию, сталкиваются с тромбозами и другими проблемами, связанными с кровообращением, что говорит о необходимости повышения тонуса вен, нормализации кровообращения, снижения риска тромбообразования, улучшения лимфотока и уменьшения воспалений и отёков.

На сегодняшний день, с развитием новых технологий экстракции, таких как сверхкритическая и микроволновая экстракция, исследования в этой области продолжаются в ряде стран, включая США, Китай, Индию, Испанию.

В российском патентном пространстве наблюдается практически нулевая активность по данному направлению, что указывает на необходимость развития отечественных технологий, способных конкурировать с импортными решениями. Новые разработки в этой области должны улучшить параметры процесса и снизить зависимость от иностранных технологий. В процессе разработки технологий необходимо модернизировать оборудование, повысить эффективность производства активных веществ, минимизировать затраты.

Для повышения эффективности процесса экстракции гесперидина из растительного сырья нами предлагается несколько технологических решений. В частности, предлагается разработка с применением методов вычислительной гидродинамики и аддитивных технологий новых перемешивающих устройств с оригинальной конфигурацией импеллеров, разработка оригинального экстрактора типа «Сокслет» с обогреваемой экстракционной камерой и внешней змеевиковой рубашкой для регулировки температуры внутри камеры, что ускорит процессы диффузии и массообмена. Растворитель и экстрагент с целью повышения выхода продукта из растительного сырья предполагается подбирать на основе термодинамических моделей.

Соответствие исследований государственным и ведомственным программам

Научное исследование соответствует приоритетным направлениям Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, а именно переходу к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, созданию систем обработки больших объёмов данных, машинному обучению и искусственному интеллекту.

Цель работы

Разработка технологии получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсинов с использованием современных технологий.

Задачи исследования

Для реализации данной цели необходимо решить следующие основные задачи:

1. Изучить процесс сушки свежего растительного сырья. Построить модель сушки. Рассчитать параметры процесса. Изучить технологические показатели качества высушенной кожуры апельсина. Определить количественное содержание БАВ в сырье;
2. Исследовать растворимость гесперидина в разнополярных растворителях. Разработать модель для прогнозирования растворения гесперидина в экстрагентах;
3. Разработать конструкцию оборудования для интенсификации процесса мацерации и определить параметры экстрагирования;
4. Изучить возможность использования аппарата «Сокслет» для извлечения гесперидина из кожуры апельсина. Разработать оригинальную модификацию оборудования под данный вид сырья и определить влияние параметров экстрагирования на выход гесперидина из кожуры апельсина;
5. Разработать технологию очистки гесперидина до получения вещества с чистотой не менее 90 %;
6. Провести стандартизацию по показателям качества полученной субстанции гесперидина;
7. Получить диосмин из гесперидина, обработкой его галогенами в основной среде с последующей нейтрализацией кислотой до выпадения в осадок диосмина-сырца;
8. В технологии очищенного диосмина изучить его растворимость в смесях растворителей с ДМСО, разработать модель растворения диосмина. На основании полученной модели рассчитать соотношение растворителя и выхода целевого вещества;
9. Провести стандартизацию по показателям качества полученных субстанций гесперидина и диосмина;
10. Разработать технологическую схему получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсина.

Научная новизна исследования

Впервые разработаны режимы измельчения и промышленной сушки кожуры апельсина.

Впервые разработана оригинальная конструкция импеллера для увеличения выхода действующих веществ из растительного сырья.

Впервые разработаны режимы экстрагирования кожуры апельсина с использованием модифицированного аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой змеевиковой рубашкой для повышения выхода гесперидина из кожуры апельсина.

Впервые разработаны оригинальные технологии очистки гесперидина и диосмина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследованы особенности и установлены закономерности промышленной сушки кожуры апельсина. Установлено, что температура сушки должна быть не более 50-55°C, время сушки - не менее 16 часов.

На основе термодинамических моделей определена теоретическая растворимость гесперидина в органических растворителях, необходимая для оптимизации процесса экстрагирования. На основе теоретических знаний по растворимости гесперидина и практических опытов установлено, что гесперидин обладает наибольшей растворимостью при

начальных условиях в пиридине, ДМСО и ДМФА. В ряду спиртов при повышении количества атомов углерода растворимость снижается.

Исследованы особенности экстрагирования кожуры апельсина различными экстрагентами. Установлено, что наилучшим экстрагентом, позволяющим извлечь гесперидин с минимальным выходом балластных веществ, являются метиловый и этиловый спирты в концентрации 95%.

С помощью математического моделирования, методом конечных элементов, разработано перемешивающее устройство, позволяющее улучшить эффективность процесса экстрагирования на 11,4 %.

Разработан проект оригинальной установки типа «Сокслет», конструкцию которой способствует интенсификации выхода гесперицина из растительного сырья.

Разработана технология выделения и очистки гесперицина с чистотой не менее 90%. Предложены основные показатели качества полученной субстанции.

Разработана технология получения диосмина из гесперицина с подбором соотношения исходных реагентов.

Предложена технологическая схема получения и очистки субстанции диосмина из кожуры апельсина.

Технологическое решение, включающее использование оригинальных конструкций оборудования и технологии, направленное на получение очищенной субстанции гесперицина из кожуры апельсина, было успешно апробировано на производственной площадке ЗАО «ВИФИТЕХ» (акт внедрения от 02.07.2024 г.).

Результаты диссертационного исследования, включающие конструкцию модернизированного оборудования – установку типа «Сокслет» с обогреваемой камерой и технологию экстрагирования на нем, внедрены в учебный процесс на факультете промышленной технологии лекарств ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по учебной дисциплине «Массообменные процессы и аппараты химической технологии» в рамках программы высшего образования – 18.03.01 Химическая технология по профилям «Производство фармацевтических препаратов», «Химическая технология лекарственных веществ» очной формы обучения (акт внедрения от 15.04.2025 г.).

Методология и методы исследования

Обоснованность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что в ней использованы современные методы исследования, аппаратное и приборное оснащение.

При выполнении работы использованы физико-химические, фитохимические, технологические методы исследований. Экспериментальные работы были проведены на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию. Средства измерения, использованные в работе, имели свидетельства о поверке. Обработку данных осуществляли с помощью методов статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Технология измельчения, сушки и обезжиривания растительного сырья – кожуры апельсина для процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья;

2. Результаты исследований по разработке технологического оборудования для проведения процесса выделения гесперицина;

3. Технология выделения и очистки субстанции гесперицина с содержанием гесперицина не менее 90 %;

4. Технология получения и очистки субстанции диосмина с содержанием диосмина не менее 90 %;

5. Технологическая схема получения гесперицина и диосмина из ЛРС.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется воспроизводимостью данных, использованием современных фитохимических, физико-химических и технологических методов исследования, большим объемом используемой информации. Обоснованность

достоверность научных положений, выводов и рекомендаций основана на соответствующем литературном и экспериментальном материале.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции: «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 13–14 ноября 2020 г.), Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация — потенциал будущего» (Санкт-Петербург, Россия в 2021 г. и 2022 г.) Научно-методических конференциях с международным участием «Сандеровские чтения» (Санкт-Петербург, Россия в 2023 г. и 2024 г.).

Личный вклад автора в проведённое исследование и получение научных результатов

Работа представляет собой самостоятельный научный труд автора. Автор лично участвовал в планировании и проведении экспериментов, обработке, анализе и интерпретации получаемых данных, подготовке публикаций по результатам выполненной работы. Личный вклад автора составил не менее 85 %.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 3 статьи в изданиях, включенных в международную базу Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из перечня сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 60 рисунков. Список литературы включает 79 источников, в том числе 61 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

В обзоре литературы дана фитохимическая характеристика, фармакологическая активность и медицинское применение кожуры апельсина, как перспективной растительной субстанции для разработки технологии выделения гесперидина. Рассмотрены вопросы влияния растворителей на выход гесперидина из растительного сырья, методы экстракции кожуры апельсина, применяемое для этих целей технологическое оборудование. Дано обоснование выбора метода очистки гесперидина и диосмина от сопутствующих и балластных веществ.

Глава 2. Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использовали кожуру (флаведо и альбеда) сладкого апельсина «*Citrus sinensis* (L.)», высушенную при температуре 55 ± 5 °C до остаточной влажности $8,0 \pm 0,5\%$. Свежую кожуру апельсина как отходы производства, получали с малых предприятий, выпускающих свежавыжатый апельсиновый сок.

Товароведческие показатели сырья определяли в соответствии с требованиями ГФ XV издания.

Для идентификации веществ использовали стандарт гесперидина с чистотой не менее 98,5 %, CAS № 520–26–3 фирмы «ГЕОФАРМА» (Россия) и образец диосмина с чистотой не менее 95 %, CAS № 520-27-4 фирмы «Sichuan New Hawk Biotechnology Co., Ltd» (Китай).

Количественное определение суммы флавоноидов, а также гесперидина и диосмина проводили методом УФ-спектрометрии с использованием спектрофотометров СФ-2000 (Россия) и «Shimadzu» UV1240 mini (Япония). Экстрагенты и вспомогательные вещества, использованные в технологии выделения, очистке и применяемые для проведения реакций по показателям качества отвечали требованиям ГФ XV, ФС или соответствующей НД. Для определения показателей качества получаемых продуктов использовали методы спектрофотометрии, ИК-спектрометрию, NMR(ЯМР)-анализ, газо-жидкостную хроматографию и метод ВЭЖХ. В главе описаны методы, методики и приборы, использованные для анализа растительного сырья, извлечений и получаемых продуктов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ Excel и Minitab v.20 в соответствии с требованиями ГФ XV и методик анализа.

Глава 3. Подготовка сырья к экстрагированию и его стандартизация

Качественную оценку свежего сырья производили визуально. Отбраковывали потемневшие, раздавленные образцы. Кожуру апельсина разрезали на куски. Фракционный состав кожуры представлен в таблице 2.

Таблица 2. Фракционный состав входящего (разрезанного) сырья

Номер фракции	Размер фракции, мм	Массовая доля, %
1	5,0-10,0	30,0
2	10,0-15,0	40,0
3	15,0-20,0	30,0

Кожура апельсина является пористым, обводнённым материалом. Изучение динамики процесса сушки свежей кожуры апельсина осуществляли в конвективной сушилке, оснащённой датчиками температуры и массы, позволяющими получать в режиме реального времени информацию о температуре в сушильной камере и в слое сырья. В качестве теплоносителя использовали атмосферный воздух с температурой 60 ± 3 °С. Такой тип сушилок обеспечивает относительно равномерный нагрев частиц материала с различных сторон без образования пригара.

Исходная влажность свежего сырья составила $74,0 \pm 5,3$ %, конечная - 8%. Для определения оптимальной температуры входящего воздуха исследовали режимы сушки сырья при различной температуре. Целевыми параметрами сушки является доля потемневших образцов. Согласно исследованию, оптимальная температура сушки 55 ± 5 °С. При превышении данной температуры наблюдается потемнение (появление «пригара») у значительной (более 5 %) доли сырья, что нежелательно (рисунок 1).

Для построения математической модели сушки сырья, позволяющей осуществлять масштабирование технологии на производство, регулировать параметры сушки (температуру и расход сушильного агента), менять тип сушилки (ленточная, полочная и пр.), а также осуществлять расчёт затрат на сушку моделировали процесс в ПО Aspen Plus. Принимали исходные данные процесса сушки: 10 кг сырья, расчётная начальная влажность сырья 74%, температура сушильного агента 60 °С, расход воздуха 1200 кг/час. Нормализованную влажность кожуры апельсина рассчитывали как отношение текущего влагосодержания к критическому влагосодержанию. Коэффициент теплопередачи принимали равным 75 Ватт/м²*К, коэффициент массопередачи – 0,02 м/с.

Анализ изучения зависимости температуры в слое показал, что переход с первого периода сушки, характеризующего постоянной скоростью, ко второму происходит после 660 мин (рисунок 2). Скорость сушки в первом периоде – постоянна, её принимали равной 0,34 г/мин. В этот период осуществляется интенсивное испарение свободной не связанной влаги (апельсинового сока) с поверхности материала.

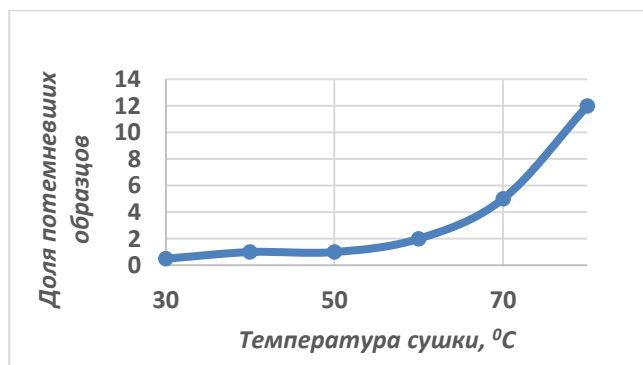


Рисунок 1. Зависимость качества сырья (доля потемневших образцов) от температуры сушки



Рисунок 2. – Зависимость температуры в слое от времени сушки

Так как кожа апельсина не имеет химической формулы, маркировали её как «Nonconventional» (NC), подпоток NC SOLID (твёрдое вещество без формулы). В качестве термодинамического метода расчёта свойств использовали метод IDEAL, подходящий для моделирования процессов сушки при невысоких температурах. В качестве класса потока использовали модель MIXNCPSD, которая состоит из подпоток: MIXED - содержит воздух и удаляемую из сырья воду и NCPD - содержит твёрдые вещества (кожуру апельсина) с определённым распределением частиц по размерам. Для расчёта энтальпии использовали модель HCOALGEN, включающую различные корреляции для расчёта теплоёмкости, теплоты сгорания и теплоты образования, значения которых необходимы для расчёта тепловых процессов. Согласно литературным данным теплота сгорания кожуры апельсина равна 15,1 кДж/г. Для использования модели определяли параметры модели «PROXANAL», «ULTANAL», «SULFANAL». В параметр «PROXANAL» входят следующие показатели: влажность, зола, летучие вещества и связанный углерод. В «ULTANAL» вносятся данные по элементному анализу. Числовые данные по элементному и техническому анализу для кожуры апельсина представлены в таблице 3.

Таблица 3. Элементный состав и технический анализ кожуры апельсина

	Элементный состав, масс. доля, %					Технический анализ, масс. доля, %		
	C	H	N	O*	S	Летучие вещества	Связанный углерод	Зола
Кожа апельсина	42,65	5,96	0,86	50,45	0,22	68,79	21,74	2,45

Плотность кожуры апельсина равна в среднем 322 кг/м³. Однако для природных материалов, которым является кожа апельсина, плотность не является постоянной величиной. Поэтому, при определении плотности выбирали модель DNSTYGEN, связанную с атрибутом GENANAL, который позволяет рассчитывать изменяющуюся плотность.

В качестве сушилки использовали модуль «Dryer» (сушилка). Задавали начальные параметры сушилки конвективного типа: длину-1 метр и время пребывания твёрдой фазы -1 час. Тепловые потери принимали равными 10 кВт. В поле «Кривая сушки» (Drying Curve) вносили информацию о кривой сушки, полученные в эксперименте, включая критическое влагосодержание и равновесное влагосодержание. Результаты расчёта представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты сушки кожуры апельсина в сушилке конвективного типа

Наименование показателя	Расчётное значение
Расчётное влагосодержание твёрдых частиц на входе (в пересчёте на сухое вещество) ЕД.ИЗМ.	2,86100386
Расчётное влагосодержание твёрдых частиц на выходе (в пересчёте на сухое вещество) ЕД.ИЗМ.	0,08
Расчётная общая скорость испарения [кг/ч]	7,2028
Расчётное влагосодержание пара на входе (в пересчёте на сухой газ/пар) ЕД.ИЗМ.	0,002004008
Расчётное влагосодержание пара на выходе (в пересчёте на сухой газ/пар) ЕД.ИЗМ.	0,00801837

Провели анализ чувствительности (таблица 5) для разработанной модели. Анализ чувствительности - это ключевой инструмент концепции QbD (качество через разработку) при проектировании технологических процессов в фармацевтической промышленности, позволяющий понять, как изменения в значениях определённых входных параметров (независимых переменных) влияют на результаты выходных параметров процесса или показателей качества продукта (CQA).

Таблица 5. Анализ чувствительности для параметра «Количество подаваемого воздуха»

Масса кожуры апельсина, кг	Количество подаваемого воздуха, кг	N (кг воздуха / кг кожуры апельсина	Влажность кожуры апельсина, конечная, масс. %
10,00	662,50	66,25	10,37
10,00	700,00	70,00	9,28
10,00	737,50	73,75	9,08
10,00	775,00	77,50	8,26
10,00	812,50	81,25	8,23
10,00	850,00	85,00	7,85

Для валидации полученной модели провели сушку 10 кг кожуры апельсина в полочной сушилке конвективного типа. Параметры процесса приведены в таблице 6.

Таблица 6. Параметры процесса конвективной сушки

Параметры процесса	Значение
Скорость подачи воздуха, м/с	1,5
Расход воздуха, м ³ /час	54,00
Плотность воздуха, кг/м ³ (при 60 °C)	1,060
Расход воздуха, кг/час	57,24
Температура входящего воздуха, °C	60,0
Масса сырья, кг	10,0
Время сушки, час	14-16
Влагосодержание сырья, %	7,6-8,0

Анализ подтвердил ранее полученные данные, что время сушки до влагосодержания 8% составляет около 15-16 часов. Расход воздуха за данное время составляет около 860 кг, что практически полностью совпало с практическим значением.

Для оценки качества используемой высушенной кожуры апельсина проводили товароведческий и фитохимический анализ по методикам, описанным в ГФ XV издания. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Основные числовые показатели кожуры апельсина

Наименование показателя	Образец ЛРС	Нормативные требования ГФ XV
Цвет	Жёлтый, бледно-жёлтый	-
Запах	Апельсиновый	-
Органические примеси, %	Отсутствуют	-
Минеральные примеси, %	Отсутствуют	-
Влажность, %	8,0±0,4	Не более 13 %
Зола общая, %	2,2±0,17	Не более 15 %
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте 10% растворе, %	1,63±0,12	-
Содержание экстрактивных веществ, %	17,2±2,21	-
Содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин, масс. доля, % по отношению к массе сырья	3,20±0,09	-
Содержание гесперицина, масс. доля, % по отношению к массе сырья	1,37±0,06	-

Степень сыпучести – удовлетворительная, насыпная плотность - 0,44, коэффициент прессуемости - 3,93. Сырье соответствует показателям качества, содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин составляет 3,20±0,09 %, содержание гесперицина - 1,37±0,06 %.

Глава 4. Разработка технологии экстрагирования и очистки гесперидина

Для эффективного проведения процессов обезжиривания и экстрагирования сырья, очистки извлечения осуществляли прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях. Для экстракции необходимо использовать растворители, обеспечивающее наилучшее растворение целевого соединения, для очистки методом переосаждения – системы растворителей с различной растворяющей способностью, на стадии обезжиривания – с низкой растворимостью гесперидина.

Обзор литературы показывает, что данных по растворимости гесперидина в органических растворителях недостаточно, а те данные, которые имеются, носят противоречивый характер. Экспериментальные исследования по оценке растворимости длительны и требуют значительных затрат ввиду использования в таких опытах очищенных стандартных образцов. Поэтому целесообразным представляется использовать прогностическую термодинамическую модель, с помощью которой можно теоретически проводить оценку растворимости активных веществ в растворителях. В работе для оценки растворимости использовали модель NRTL. Преимущество данной модели в том, что она непосредственно не связывает растворимость с молекулярной структурой вещества. Благодаря этому точность прогнозирования растворимости не зависит от сложности структурных формул растворяемого вещества и растворителя. Для оценки растворимости использовали ПО Aspen Solubility Modeler v. 14. Данные о точке плавления гесперидина (температуру и теплоту плавления) регрессировали из экспериментальных данных. Для получения параметров X_{Y-} , Y_{+} , Z гесперидина и построения модели NRTL-SAC в список растворителей для регрессии включали данные о растворимости гесперидина в растворителях, имеющих различные параметры X_{Y-} , Y_{+} , Z . На основе построенной модели NRTL-SAC спрогнозирована растворимость гесперидина в различных растворителях, которые используются в фармацевтической промышленности в технологии экстракции БАВ. Начальный набор экспериментальных данных растворимости гесперидина при 298 К в растворителях и полученные прогнозные данные представлен в таблиц 8.

Таблица 8. Начальные данные модели и спрогнозированная растворимость гесперидина при 298 К по модели NRTL-SAC

Растворитель	Исходные данные. Растворимость, г/л.	Прогнозные данные. Растворимость, г/л
Бензол	$1,00 \times 10^{-8}$	$1,12 \times 10^{-8}$
Хлороформ	-	$5,68 \times 10^{-7}$
Диэтиловый эфир	-	$1,87 \times 10^{-5}$
Дихлорметан	-	$3,57 \times 10^{-5}$
Этилацетат	-	$2,15 \times 10^{-4}$
Вода	$4,98 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-3}$
Ацетон	$5,00 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-2}$
Изопропанол	0,122	$5,77 \times 10^{-2}$
Бутанол	-	0,180
Пропанол	-	0,255
ДМФА	-	0,810
Этанол	0,361	0,944
Метанол	-	2,27
Пропиленгликоль	4,47	3,23
ДМСО	5,00	5,55
Пиридин	-	35,4

Исходя из полученных данных, гесперидин лучше всего растворяется в ДМСО, ДМФО и концентрированных спиртах. Исходные данные и прогнозные значения по низкой растворимости гесперидина в воде позволяют также прогнозировать его невысокую растворимость в спиртоводных смесях. Спрогнозированная растворимость гесперидина в спиртах уменьшается в ряду: метанол, этанол, пропанол, бутанол, изопропанол. Практические данные по экстракции подтвердили правильность расчётов.

Для проверки предположения о том, что при добавлении воды к спиртам, в частности этанолу, растворимость гесперидина и его выход при экстрагировании будут снижаться, исследована экстракционная способность водно-спиртовых смесей извлекать гесперидин из растительного сырья. Исходные данные процесса экстрагирования и полученные результаты приведены в таблице 9 и на рисунке 3.

Таблица 9. Параметры процесса экстрагирования

Время, час	5
Гидромодуль	1:10
Способ экстрагирования	Мацерация
Тип мешалки	Лопастная (6 лопастей)
Скорость вращения, об/мин	200±2
Температура, °C	55±5



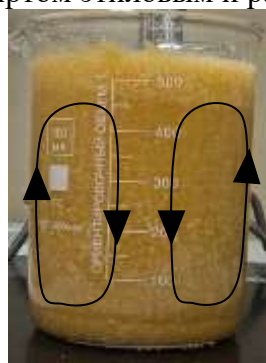
Рисунок 3 Зависимость выхода гесперидина от концентрации этилового спирта (на основании экспериментальных данных)

Для дальнейшей экстракции гесперидина из растительного сырья будет использован спирт с концентрацией 96 %.

Предварительные опыты по экстрагированию кожуры апельсина показали необходимость интенсификации процесса экстракции. При анализе движения частиц сырья в процессе экстракции в жидкой среде было выявлено, что при скорости вращения 200 об/мин турбинная и пропеллерная мешалка не обеспечивают перемешивание осадка на дне и в верхней части экстракционного аппарата, а также верхние слои имеют слабое перемешивание с нижними слоями, что негативно влияет на скорость выделения биологически активных веществ из сырья (рисунок 4). Увеличение скорости перемешивания нерационально, так как приводит к сильному измельчению сырья, повышенному выходу балластных веществ и уменьшению чистоты продукта. В связи с чем разработана оригинальная конструкция перемешивающего устройства для экстрагирования гесперидина из кожуры апельсина с целью более интенсивного процесса массопередачи между спиртом этиловым и растительным сырьём.



Стандартная модель турбинной мешалки



Стандартная модель пропеллерной мешалки



Разработанная конструкция мешалки

Рисунок 4. Перемешивание сырья при различных конструкциях мешалок

Для моделирования процесса перемешивания использовали программу ANSYS. На первом этапе разработки оригинальной конструкции импеллера для интенсификации было построение модели перемешивания стандартной пропеллерной мешалки. Геометрию создали отдельно в программе для трехмерного моделирования объектов. На выполненную геометрическую модель накладывали расчётную сетку. Построение сетки осуществляли небольшими слоями ячеек призматической формы вблизи поверхностей лопастей мешалки для более точного моделирования движения потоков.

Для оценки изменения скорости потока и давления жидкости по высоте аппарата изменяли угол наклона лопастей (90° , 60° , 45° и 30°). В дополнение к варьированию угла наклона, для увеличения силы закручивания потока проведена модификация концов лопастей. Это привело к созданию ряда новых конструкций мешалок. Стандартная и модифицированная модель представлена на рисунке 5. Предложенные конструктивные изменения в виде наклона лопастей и их загиба позволили повысить скорость жидкости и создать в верхней части аппарата более сильный поток, появление которого способствует лучшему смешению компонентов в верхней части. Контуры потоков представлены на рисунке 6.

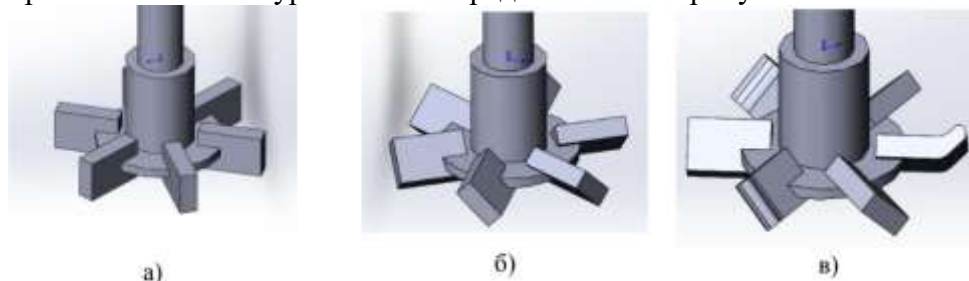


Рисунок 5. 3D модели мешалок а) модель турбинной мешалки б) наклон лопастей в 45° в) чередование наклонных лопастей в 45° и наклонных лопастей с загибом

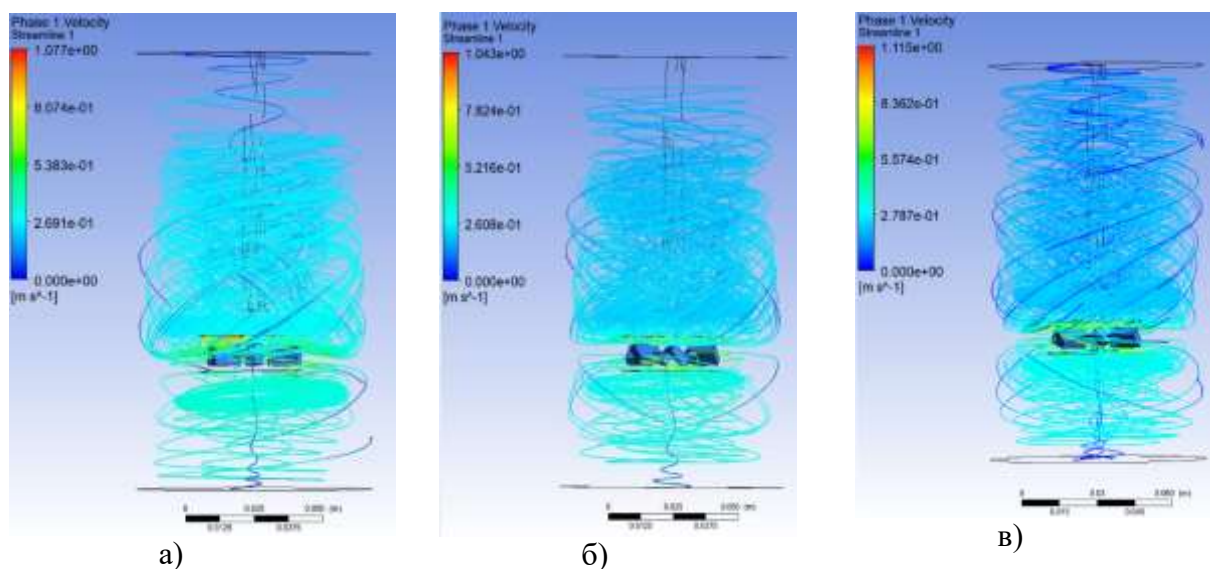


Рисунок 6. Контуры потоков (вид сбоку): а) стандартная модель б) наклон лопастей в 45° в) чередование наклонных лопастей в 45° и наклонных лопастей с загибом

Максимальная скорость потоков также наблюдается у модификации (в) с чередованием наклонных лопастей в 45° с загибом. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что разработанная модификация мешалки обеспечивает большую эффективность в процессе перемешивания, чем стандартные конфигурации.

После анализа результатов моделирования мешалка типа «в» была изготовлена из металла на 3D принтере. Для оценки модели и определения эффективности перемешивания оценили, влияние разработанной конструкции на скорость выхода флавоноидов из сырья. Для этого отбирали пробы экстракта каждый час, в течение 8 часов и определяли содержание флавоноидов в пробах.

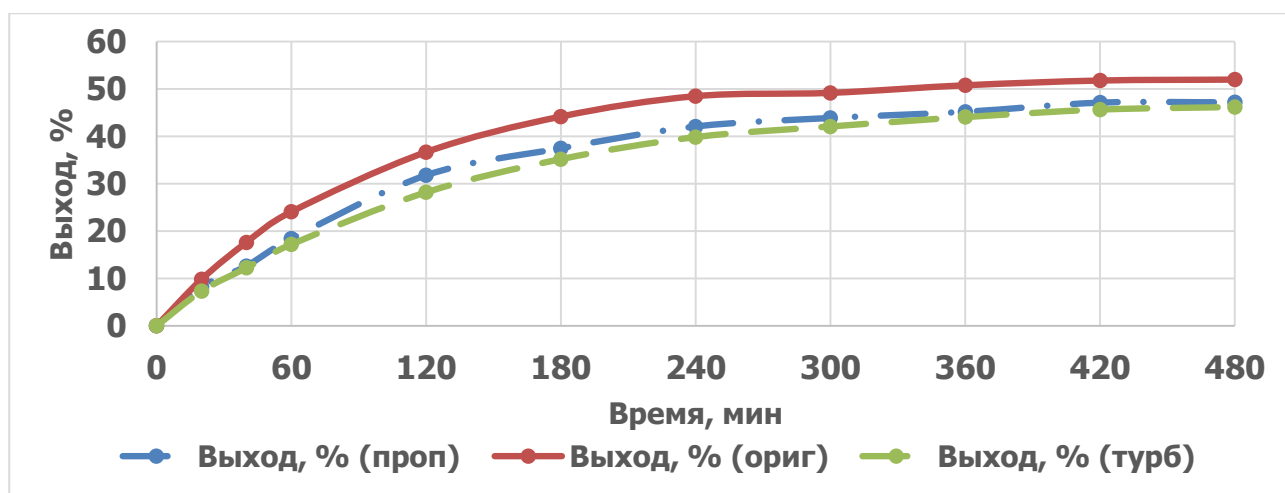


Рисунок 7. График зависимости выхода флавоноидов от времени при использовании разных конструкций мешалок для перемешивания

Исходя из полученных результатов наблюдается увеличенный выход флавоноидов из сырья при использовании разработанной конструкции мешалки. Через 3 часа экстракции выход флавоноидов при использовании разработанной конструкции (44,3 %), пропеллерной (37,9 %) и турбинной (35,6 %). Для анализа достоверности полученных результатов воспользовались дисперсионным анализом. Дисперсионный анализ (ANOVA) позволяет сравнить эффективность нескольких перемешивающих устройств и определить, являются ли различия между ними статистически значимыми или случайными. Результаты анализа приведены в таблице 10

Таблица 10. Дисперсионный анализ выхода флавоноидов

Source	DF	Seq SS	Contrib.	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Фактор	2	408,21	82,85%	408,21	204,104	65,21	0,000
Ошибка	27	84,50	17,15%	84,50	3,130	S	R-sq
Всего	29	492,71	100,00%			1,76913	82,85%
Фактор			N	Среднее	СКО	95% ДИ	
Выход, % (проп. мешалка)			10	37,890	1,847	(36,742; 39,038)	
Выход, % (ориг. мешалка)			10	44,300	1,646	(43,152; 45,448)	
Выход, % (турб. мешалка)			10	35,580	1,808	(34,432; 36,728)	
Фактор				N	Среднее	Группировка	
Выход, % (оригинальная мешалка)				10	44,300	A	
Выход, % (пропеллерная мешалка)				10	37,890		B
Выход, % (турбинная мешалка)				10	35,580		C

Фактическая разница между средними значениями сравниваемых уровней и группировка, в которой каждой мешалке присвоен свой уровень фактора (А, В, С) показывают, что их средние значения статистически значимо различаются. В результате чего, разработанная конструкция мешалки через 3 часа эффективнее пропеллерной мешалки на 16,9 %, и на 24,4 % эффективнее турбинной мешалки.

Результаты для 8 часов показывают, что оригинальная конструкция мешалки эффективнее стандартной турбинной мешалки на 11,4 % и эффективнее пропеллерной мешалки в среднем на 8,2 %. Коэффициент вариации разработанной мешалки в процессе экстракции составил 12,57 %, что обеспечивает хорошую воспроизводимость процесса.

Установлено, что перед процессом экстракции необходимо проводить обезжиривание кожуры апельсина. Обезжиривание позволяет избавляться от неполярных балластных веществ и тем самым улучшать чистоту продукта, а также приводить к более высокому выходу целевых веществ. На рисунке 8 представлены фотографии субстанций из очищенного и неочищенного сырья.



а)



б)

Рисунок 8. Очищенная субстанция гесперидина из а) необезжиренного сырья б) обезжиренного сырья

Прогнозирование растворимости гесперидина показало, что гидрофобные растворители: бензол, хлороформ, петролейный и диэтиловый эфиры, дихлорметан и этилацетат являются потенциальными растворителями для проведения процедуры обезжиривания.

Исследование показало, что введение стадии обезжиривания кожуры апельсина эфиром с целью дальнейшей экстракции является целесообразным, так как это приводит к увеличению скорости извлечения активных веществ из растительного сырья, особенно в первые периоды экстракции (0-120 минут) и повышению выхода в среднем на 13-15 % (рисунок 9). Таким образом, оптимальными параметрами обезжиривания являются: соотношение сырье: растворитель 1:10, температура – 20 °С, скорость перемешивания – 200 об/мин, время – 2 часа.

Изучили и сравнили результаты выхода флавоноидов из сырья при методе мацерации с перемешиванием с различными гидромодулями (5, 10, 20). Экстракцию методом мацерации проводили при температуре 55 ± 5 °С. Из данных рисунка 10 следует, что наибольший выход флавоноидов достигается при гидромодулях 1:10 и 1:20. Однако, разница в выходе в среднем составляет 1,5 %, что не является статистически значимой величиной. В связи с чем рационально выбирать массообъемное соотношение между загружаемым сырьём и экстрагентом равным 1:10.

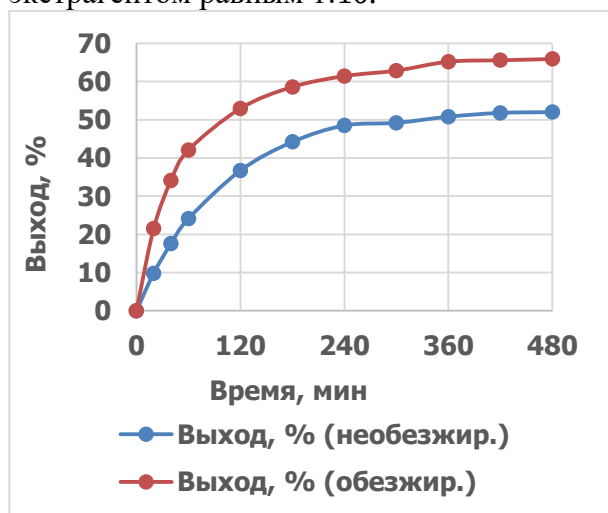


Рисунок 9. Влияние обезжиривания на динамику выхода флавоноидов из сырья

Так как извлечение флавоноидной фракции и гесперидина, в частности, требует определённого времени настаивания сырья в экстрагенте за счёт плотности сырья и достаточно медленных диффузионных процессах, протекающих внутри сырья, рациональным представляется провести исследования по возможности извлечения целевых БАВ методом ремацерации с делением экстрагента на части.

Для проведения опытов повторно использовали шрот, полученный после изучения влияния гидромодуля на выход БАВ при гидромодуле 1:5. Шрот повторно заливали

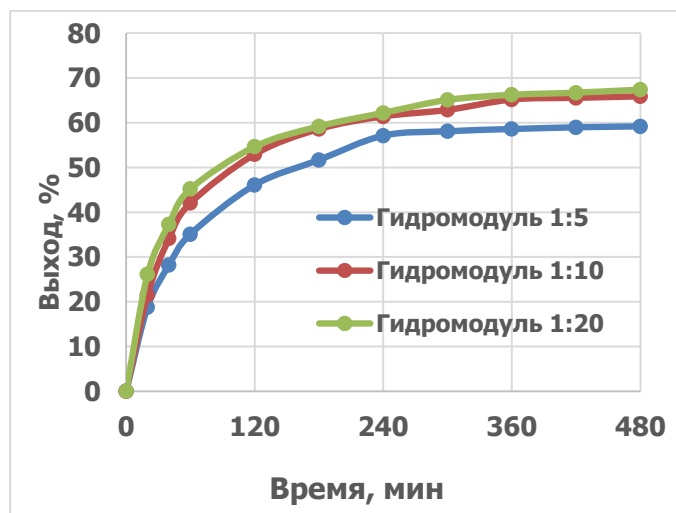


Рисунок 10. Выход флавоноидов при мацерации с перемешиванием при разных гидромодулях

экстрагентом в соотношении 1:5. Результаты по выходу БАВ на 1 и 2 стадиях мацерации, а также общая сумма выхода БАВ представлены на рисунке 11. Общий модуль 1:10.

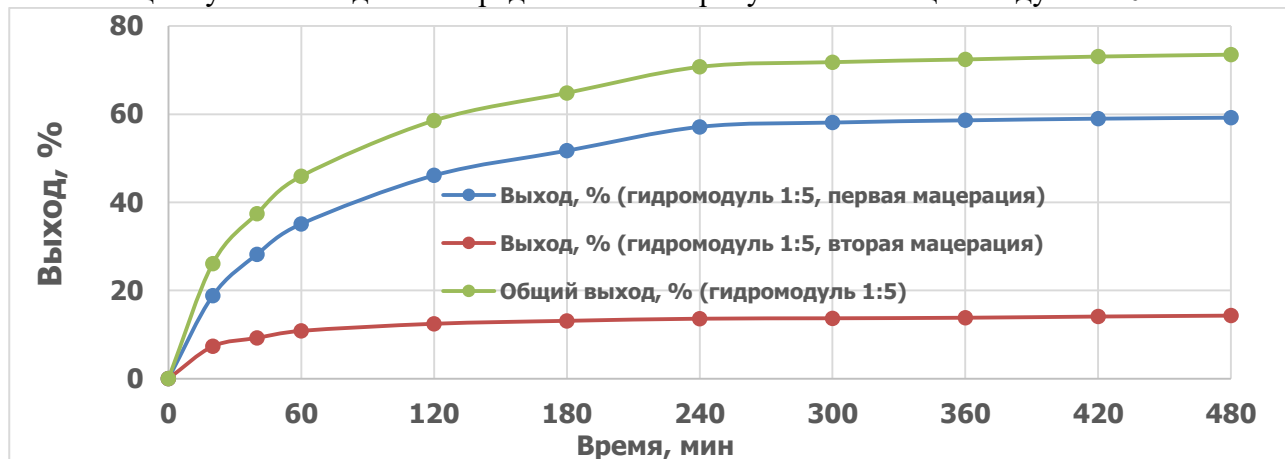


Рисунок 11. График выхода БАВ на 1 и 2 стадиях мацерации

Общий выход флавоноидов в пересчёте на гесперидин при двухкратной мацерации в соотношении сырьё: экстрагент 1:5 составил 73,5 %, что больше, чем при однократной мацерации в соотношении 1:10 (65,9 %), однако затрачиваемое время на процесс – 16 часов вместо 8 часов при однократной мацерации. Целесообразным представляется сокращение времени экстракции до 240 минут на первой стадии экстракции и до 60 минут на второй стадии экстракции. В случае реализации экстрагирования при предлагаемых параметрах общее время экстракции (без учёта слива экстрагента после 1 стадии и загрузки экстрагента на 2 стадии) составит 300 минут, при этом выход БАВ будет составлять 69–70 %.

С целью изучения возможности более полного извлечения БАВ из кожуры апельсина изучена возможность использования установки для экстрагирования методом Сокслета. Установка состоит из куба испарителя, собственно аппарата Сокслет и обратного холодильника. Результаты выхода флавоноидов при использовании установки представлены на рисунке 12.

Использование аппарата типа Сокслет позволяет за 8 часов извлечь до 75% веществ флавоноидной природы. Такой выход на 1,5% больше, чем выход с использованием дробной мацерации, что не является существенным увеличением выхода. Недостатком использования типового аппарата «Сокслет» является то, что экстрагент после испарения попадает в холодильник-конденсатор, и далее – охлаждённый, направляется на экстракцию. Этиловый спирт с невысокой температурой не может обеспечить необходимую скорость экстракции и растворения гесперидина, процесс насыщения экстрагента будет занимать длительное время. Нами предложено провести модернизацию типового аппарата «Сокслет» путём нагревания спирта в экстракционной камере. Обогрев камеры ускоряет процесс экстракции, поскольку повышение температуры способствует повышению скорости диффузионных и массообменных процессов внутри клеток и на границах фаз. Нагрев обеспечили змеевиковой рубашкой, выполненной из силиконового шланга, подача горячей воды обеспечивалась циркуляционным термостатом. Температура жидкости в обогреваемой камере не должна превышать температуру кипения растворителя, в связи с чем она была установлена на уровне 55 ± 5 °С. Контроль температуры осуществляли с помощью цифровых термометров, установленных в пробирках в верхней и нижней части рабочей камеры. Дополнительным преимуществом проведения процесса в установке типа «Сокслет» является чистота получаемого извлечения и повышенная скорость фильтрации раствора после проведения процесса экстрагирования.

При экстракции сырья в модернизированной установке «Сокслет» извлекается около 90 % флавоноидов. Таким образом, использование данного метода экстракции эффективнее, чем экстракция методом мацерации, где максимальный выход флавоноидов составил 70-74 % (рисунок 13).

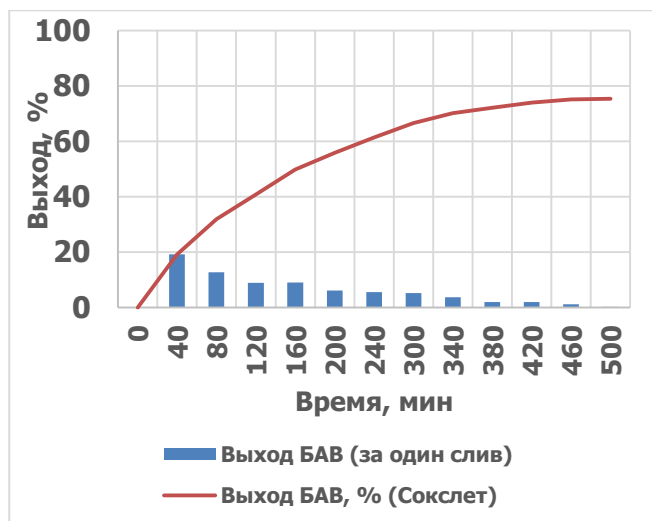


Рисунок 12. Выход флавоноидов при использовании типовой установки «Сокслет».

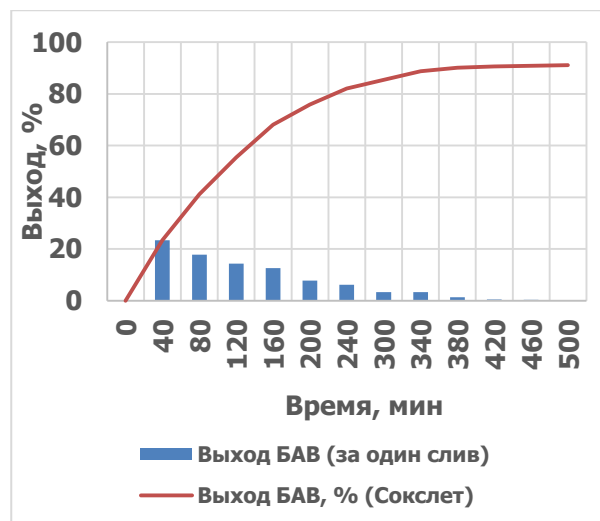


Рисунок 13. Выход флавоноидов при использовании оригинальной модернизированной установки «Сокслет».

Для выделения из извлечения гесперидина и получения гесперидина-сырца предложена следующая технология. Спиртовое извлечение фильтровали через вакуум-фильтр, далее прибавляли к раствору воду в соотношении спирт этиловый: вода 5:1. Спирт отгоняли. Полученное водное извлечение охлаждали до комнатной температуры и выстаивали в течение 2-х дней. Осадок отфильтровывали и промывали пятикратным (по отношению к массе осадка) количеством очищенной воды. Далее его сушили в полочной сушилке при температуре 60 °С в течение шести часов.

При разработке технологии очистки гесперидина от примесей учитывали следующие факторы, влияющие на растворимость гесперидина: концентрацию спирта, так как её увеличение в смеси приводит к повышению растворимости гесперидина; влияние температуры, так как охлаждение раствора может привести к образованию насыщенного раствора и к выпадению гесперидина в осадок и зависимость растворимости гесперидина от pH (в щелочных условиях фенольные группы гесперидина депротонируются, что сильно повышает его растворимость в водных средах). На первом этапе сухой осадок растворяли в 5 %-м водном растворе NaOH, поддерживая pH в диапазоне 10,5–11,0. Превышение pH выше 11,0 не рекомендовано ввиду наличия данных о нестабильности гесперидина при значениях pH выше 11,0. Далее раствор фильтровали, к полученному фильтрату добавляли 0,1 н. раствор HCl до достижения pH равного 5,5–6,0. Полученный раствор термостатировали при температуре 20-25 °С в течение 24 часов в тёмном месте, что приводило к выпадению гесперидина в осадок, который далее отделяли от раствора фильтрацией под вакуумом. Осадок гесперидина промывали десятикратным (по отношению к массе осадка) количеством очищенной воды не менее 3-х раз. Промытый осадок высушивали при температуре 60 °С в течение шести часов. Полученный осадок представлял собой порошок гесперидина белого цвета с кремовым оттенком.

Методом ГЖХ проводили определение остаточных органических растворителей в образцах субстанции гесперидина. Превышения в продукте органических растворителей выше нормы не установлено.

Анализа вещества методом ЯМР подтвердил структурную формулу гесперидина. Провели качественный анализ полученного осадка методом ВЭЖХ. Чистоту гесперидина сравнивали со стандартным рабочим образцом, чистота которого по сертификату $\geq 98,5$ %. На рисунке 14 представлена хроматограмма стандартного образца гесперидина при 280 нм, на рисунке 15 - полученной очищенной субстанции. Чистота полученного гесперидина по методу ВЭЖХ, которая составила не менее 90 %. Значимых количеств примесей не обнаружено.

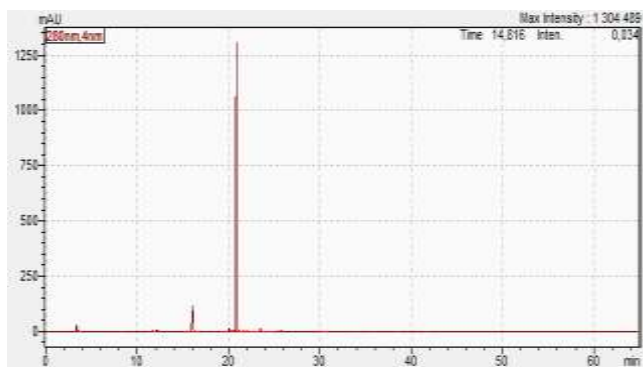


Рисунок 14. Хроматограмма стандартного образца гесперидина

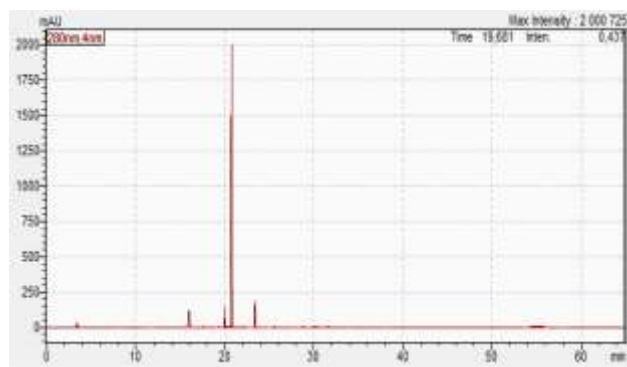


Рисунок 15. Хроматограмма гесперидина, полученного по разработанной технологии

Время удерживания основного компонента – гесперидина, совпадает с временем удерживания полученной субстанции (таблица 11).

Таблица 11. Результаты анализа методом ВЭЖХ

Наименование вещества	$t_{ст}$	t_x	$S_{ст}$, mV/c	S_x , mV/c
Гесперидин	21.24	21.26	9586	9075

$t_{ст}$ – время удерживания вещества стандартного образца, мин, t_x – время удерживания вещества полученной субстанции, мин, $S_{ст}$ – площадь пика стандарта, mV/сек, S_x – площадь пика полученной субстанции, mV/сек.

Краткая спецификация показателей качества гесперидина представлена в таблице 12.

Таблица 12. Проект спецификации показателей качества готового продукта

Наименование показателя	Метод определения	Требования к показателям качества	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	От светло-коричневого до светло-жёлтого цвета, кристал. порошок	Соответствует
Растворимость	ГФХВ	Легко растворим в разбавленных растворах щелочей, практически нерастворим в воде	Соответствует
Подлинность	ВЭЖХ	Соответствие времени удерживания пика гесперидина и стандартного образца гесперидина	Соответствует $t_{ст} = t_x = 21,2 \pm 0,2$ мин
Содержание гесперидина	ВЭЖХ	Не менее 90%	90,5%
Потеря в массе при высушивании, %	ГФХВ	Не более 5,00 %	Соответствует $1,50 \pm 0,21$
Сульфатная зола	ГФХВ	Не более 0.3 %	Соответствует, 0.02 %
Тяжёлые металлы	ГФХВ	Не более 0.002 %	Соответствует Отсутствует
Остаточные органические растворители: 1. Гексан (2-ой класс) 2. Спирт этиловый (3-ий класс)	ГФХВ	1. ≤ 290 ppm 2. ≤ 5000 ppm	Соответствует 1. 146 ± 5 ppm 2. 140 ± 2 ppm
Хранение	В защ. от света месте	Соответствует	

Глава 5. Разработка технологии экстрагирования и очистки диосмина

Диосмин синтезируется из гесперидина путём галогенирования в щелочной среде с последующей нейтрализацией кислотой для осаждения целевого продукта. В процессе превращения гесперидина в диосмин образуется диосмин-сырец. Предложена следующая реакция и её условия для превращения гесперидина в диосмин (рисунок 16). Гесперидин растворяли в пиридине в соотношении 1:7. Далее прибавляли гидроксид натрия в соотношении 1:10 и йод кристаллический в соотношении 1:0,5. Реакционный сосуд устанавливали на воздушную баню и подключали обратный холодильник. Раствор доводили до кипения – (95-100) °С, реакцию проводили в течение 9 часов. Выход реакции составил 73%.

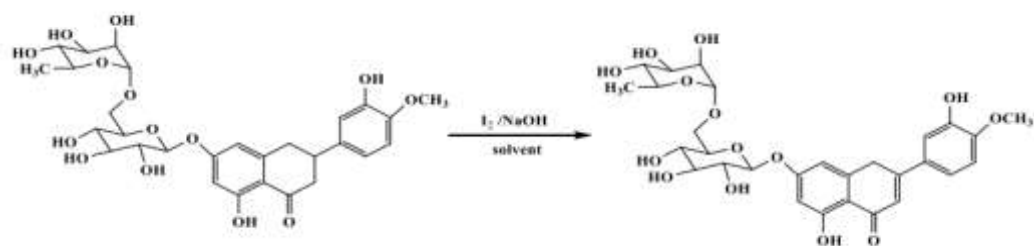


Рисунок 16. Реакция превращения гесперидина в диосмин.

Прохождение реакции контролировали с помощью УФ-спектроскопии, которая использовалась для мониторинга превращения гесперидина в диосмин. Эти соединения имеют разные УФ-спектры: гесперидин в ДМСО показывает пик поглощения при 282 нм (рисунок 17), а диосмин — при 346 нм (рисунок 18). Наличие пика диосмина в спектре подтверждает успешное протекание реакции.

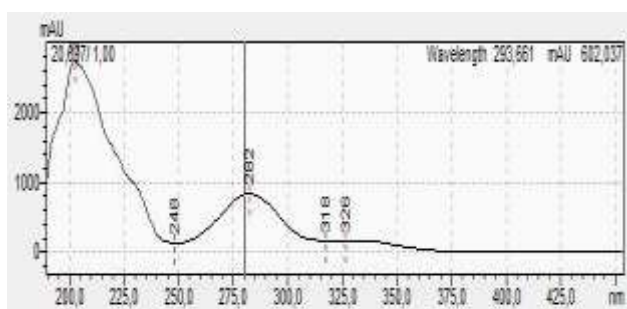


Рисунок 17. УФ-спектр гесперидина в ДМСО

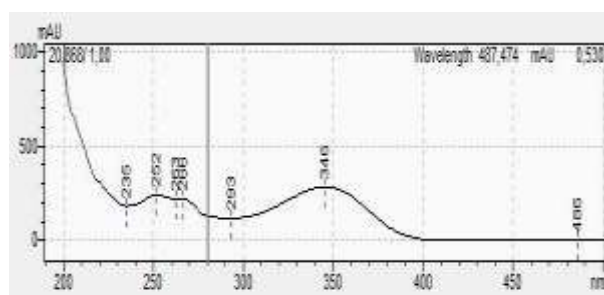


Рисунок 18. УФ-спектр диосмина в ДМСО

Для выбора растворителей, применение которых будет возможно в процессе очистки диосмина, проведено прогнозирование его растворимости в широком спектре растворителей. В качестве исходных данных для построения модели растворимости диосмина использованы сведения о растворимости диосмина в диметилсульфоксиде, воде и 96% спирте этиловом. Практические и прогнозные данные по растворимости представлены в таблице 13. Прогнозирование осуществляли в ПО Aspen Solubility Modeler.

Поскольку данные о диосмине не представлены в базе Aspen, вещество добавляли вручную через загрузку его структурной формулы. Далее был проведён расчёт химических связей диосмина, по которым рассчитывались физико-химические параметры вещества.

Таблица 13. Отклонения в расчёте растворимости

Растворитель	Температура, °С	Экспериментальная растворимость, г/г	Расчётная растворимость г/г	Отклонение, %
Спирт изопропиловый	25	0,00004000	0,00003285	-17,875
Спирт изопропиловый	30	0,00005691	0,00004509	-20,7696
Спирт изопропиловый	40	0,00008991	0,00008238	-8,37504
Вода	25	0,00004222	0,00004418	4,64235
Вода	30	0,00006316	0,00006067	-3,94237
Вода	40	0,00011590	0,00011091	-4,30544
Спирт этиловый 96%	25	0,00003402	0,00004260	25,22046
Спирт этиловый 96%	30	0,00004993	0,00005849	17,144
Спирт этиловый 96%	40	0,00004000	0,00010693	18,87715

Произведена оценка точности модели для прогнозирования результатов для бинарных смесей. В качестве таких смесей использовали смеси различных выбранных растворителей: спирта этилового, спирта изопропилового и воды с ДМСО.

Растворимость диосмина в смесях с ДМСО представлена на рисунках 19 и 20.



Рисунок 19. Экспериментальная и расчетная растворимость диосмина в смеси вода-ДМСО в зависимости от доли ДМСО

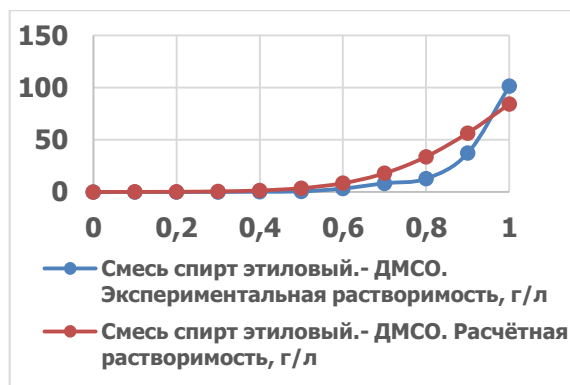


Рисунок 20. Экспериментальная и расчетная растворимость диосмина в смеси спирт этиловый 96 %-ДМСО в зависимости от доли ДМСО

Исходя из значений, представленных в таблице и построенным по ним графикам следует, что данные для растворения диосмина в смесях растворителей, полученные расчётным путём, близки к значениям, полученным практически. Это означает, что модель растворимости диосмина может быть использована для прогнозирования его растворимости в чистых растворителях и их смесях. Значения растворимости из модели и опыта указывают, что чистый ДМСО обладает высокой растворяющей способностью, в отличие от его смесей с другими растворителями. При добавлении небольших количеств второго растворителя в смесь с ДМСО растворимость диосмина резко падает. Растворимость диосмина очень низкая при содержании спирта этилового в смеси более 50% масс, спирта изопропилового более 60% и воды более 20%. Таким образом, наиболее эффективное осаждение диосмина из ДМСО будет происходить при добавлении воды к ДМСО.

Провели прогноз (без практической проверки результатов прогнозирования) для других альтернативных растворителей в смесях с ДМСО. Использовали следующие растворители: пиридин, хлороформ, ацетон, диметилформамид, метанол. По результатам прогнозирования получили, что диосмин хорошо растворим в смесях диметилсульфоксида с ацетоном, пиридином и диметилформамидом. Соответственно, данные смеси не рационально использовать для осаждения диосмина, растворенного в ДМСО. Исходя из расчётных данных по растворению диосмина в чистых растворителях и их смесях для проведения переосаждения диосмина из ДМСО выбраны следующие вещества: вода, спирт изопропиловый, спирт этиловый и спирт метиловый.

Примем, что желательным результатом выхода диосмина после переосаждения является выход 95% от загруженной массы. Проведён расчёт для оценки теоретического выхода диосмина в зависимости от добавления слабо растворяющего диосмин растворителя. Результаты расчёта представлены в таблице 14.

Таблица 14. Выход диосмина при переосаждении различными смесями растворителей

Мольная доля диметилсульфоксида	Объем смеси, л	Выход диосмина из смеси вода / диметилсульфоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт этиловый / диметилсульфоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт изопропиловый / диметилсульфоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт метиловый / диметилсульфоксид, %
0,9	1,11	66,4	25,5	12,3	16,5
0,8	1,25	88,6	49,8	28,1	37,0
0,7	1,43	95,4	69,6	46,1	54,2
0,6	1,67	97,8	83,2	64,0	67,0
0,5	2,00	98,8	91,4	78,9	75,9
0,4	2,50	99,2	95,7	89,1	81,5
0,3	3,34	99,4	97,8	95,0	84,4
0,2	5,00	99,4	98,7	97,8	84,6
0,1	10,0	99,3	98,9	98,9	78,7

При использовании концентрированного спирта метилового не удаётся добиться необходимого уровня выхода. Таким образом, его не рационально использовать для переосаждения диосмина. Лучшим растворителем для переосаждения является вода: требуется доливать к 1 литру раствора диметилсульфоксида 0,43 литра воды для выпадения в осадок более 95% диосмина, растворенного в диметилсульфоксиде.

Диосмин-сырец очищали от примесей переосаждением из смеси диметилсульфоксида и воды. Процесс включал несколько стадий. На первой стадии удаляли пиридин нагреванием раствора с обратным холодильником, получая в итоге сухой остаток. Удаление йода на втором этапе осуществляли добавлением к полученному остатку спирта этилового 96 % и нагревали полученный раствор до кипения. Раствор фильтровали горячим (70°C) и полученный осадок высушивали под вакуумом. Далее осадок растворяли в 5%-м водном растворе NaOH с добавлением тиосульфата натрия и перекристаллизовывали добавлением соляной кислоты до значения pH=3-4 до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали. На завершающем этапе очистки осуществляли трёхкратное переосаждение диосмина из диметилсульфоксида, растворяя вещество в горячем (90 °C) ДМСО в соотношении 1:2 до полного растворения диосмина с последующим осаждением при добавлении воды и выдержке в течение 30 минут, охлаждая раствор со скоростью 2-3 градуса в минуту. Осуществляли фильтрацию и промывку осадка водой. Общие потери в процессе переосаждения составили 7–8% диосмина-сырца.

Провели качественный анализ полученного вещества методом ВЭЖХ. Хроматограммы были получены на жидкостном хроматографе Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония) с колонкой Supelcosil C18 (250 x 4,6, 5 мкм), оснащённым диодно-матричным детектором SPD-M20A. Чистоту диосмина сравнивали со стандартным рабочим образцом, чистота которого по сертификату ≥ 95 % (рисунок 21). Время удержания основного компонента – диосмина (21 мин), совпадает с временем удержания полученной субстанции. Чистота полученного диосмина по методу ВЭЖХ составила не менее 90 %. Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения соответствовал спектру стандартного образца диосмина (рисунок 22).

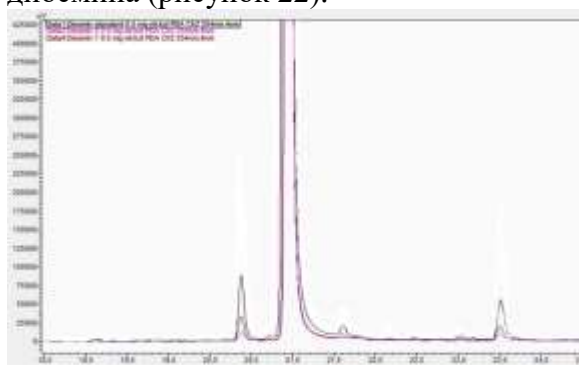


Рисунок 21. Хроматограмма стандартного рабочего образца, полученного продукта и полученного продукта после добавления 0,5 мг стандартного образца

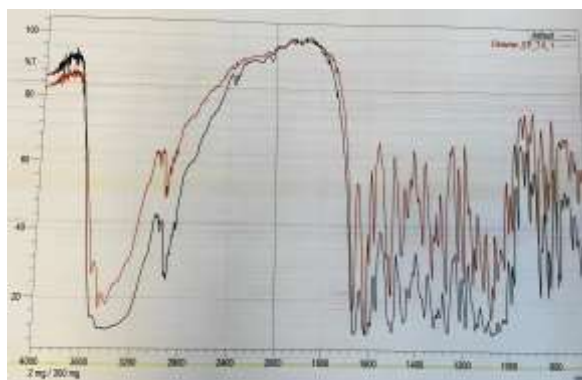


Рисунок 22. ИК спектры диосмина стандартного образца и синтезированного

Таблица 15. Проект спецификации показателей качества диосмина

Наименование показателя	Метод определения	Требования к показателям качества диосмина	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	Серовато-жёлтого или светло-жёлтого цвета порошок	Соответствует Серовато-жёлтый
Растворимость	ГФХV	Легко растворим или растворим в диметилсульфоксиде, практически нерастворим в воде и спирте 96 %	Соответствует
Подлинность	ИК-спектрометрия	Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного	Соответствует

Наименование показателя	Метод определения	Требования к показателям качества диосмина	Экспериментальные значения
		стандартного образца диосмина.	
	ВЭЖХ	Время удерживания пика	Соответствует $t_{\text{ст}} = t_{\text{x}} = 21,0$
Йод	ГФХВ	Не более 0,1 %. Определение проводят потенциометрическим титрованием, используя йодид-селективный электрод	Соответствует $1,50 \pm 0,21$
Вода	ГФХВ	Не более 6,0 %	Соответствует 2,3 %
Сульфатная зола	ГФХВ	Не более 0,2 %	Соответствует 0,03 %
Тяжелые металлы	ГФХВ	Не более 0,002 %	Соответствует Отсутствует
Количественное определение диосмина, %	ВЭЖХ	Не менее 90 %	$90,0 \pm 0,6\%$
Остаточные органические растворители	ГЖХ	Этиловый спирт $\leq 5000 \text{ ppm}$ Пиридин $\leq 290 \text{ ppm}$	Соотв. $27 \pm 4 \text{ ppm}$ Соотв.: не обнаружено
Хранение	В защищённом от света месте		Соответствует

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучен процесс сушки свежей кожуры апельсина. Показано, что оптимальной температурой является температура 55°C , время сушки – 16 часов. Построена модель сушки, позволяющая оценивать влияния входных параметров сушки (параметров процесса, типа использованного оборудования) на показатели качества готового продукта. Рассчитан удельный расход горячего воздуха. Выбрана оптимальная степень измельчения высушенного сырья – 1-2 мм. Определены показатели качества кожуры: степень сыпучести – удовлетворительная, насыпная плотность – 440 кг/м^3 , коэффициент прессуемости – 3,93. В ходе фитохимического анализа сырья установлено, что содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин составляет $3,20 \pm 0,09\%$, содержание гесперидина – $1,37 \pm 0,06\%$.

2. Осуществлено теоретическое прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях на основе термодинамической модели NRTL. Определено, что гесперидин практически не растворим в диэтиловом и петролейном эфирах, дихлорметане. Показано, что для экстракции целесообразно использовать спирт метиловый и спирт этиловый концентрированные в связи с удовлетворительной растворимостью гесперидина в данных спиртах.

3. С использованием математического моделирования методом конечных элементов разработано технологическое оборудование – импеллер, создающий радиальные и осевые потоки, позволяющий провести интенсификацию процесса мацерации. С целью повышения чистоты гесперидина и получаемого из него диосмина рекомендовано однократное обезжиривание сырья, параметры процесса: соотношение кожура апельсина: петролейный эфир – 1:10, температура – 20°C , скорость перемешивания – 200 об/мин, время – 2 часа. Определено влияние параметров экстрагирования методом мацерации на выход гесперидина из растительного сырья: температура – $55 \pm 5^\circ\text{C}$, скорость перемешивания – 200 об/мин. Эффективное соотношение сырьё: экстрагент – 1:10 при однократной мацерации или 1:5 при двукратной. Общий выход флавоноидов в пересчёте на гесперидин достигает 74 %.

4. Для интенсификации процесса извлечения из растительного сырья разработана модификация аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой камерой, позволяющая поддерживать температуру в экстракционной камере – $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Определены параметры экстрагирования сырья в данном аппарате. Рекомендуемое время экстракции составляет 6 часов. Выход гесперидина – до 90 %.

5. Разработана технология очистки и выделения гесперидина из растительного сырья. Показано, что получение субстанции гесперидина с чистотой не менее 90% возможно с

использование однократного переосаждения из щелочного раствора, с дальнейшей промывкой водой очищенной.

6. Проведена стандартизация по показателям качества полученной субстанции гесперидина методами ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии. Методом ЯМР - спектроскопии показана подлинность полученной субстанции гесперидина в полученном извлечении, методом ВЭЖХ установлена чистота получаемого продукта, которая составила не менее 90%.

7. Проведена реакция получения диосмина-сырца из гесперидина, рассчитаны массообъемные соотношения компонентов, участвующих в реакции. Выход полученного продукта составил 73 %.

8. Исследована растворимость диосмина в смесях с ДМСО. Предпочтительным растворителем для переосаждения является вода в соотношении ДМСО: вода – 2:1, что обеспечивает выпадение в осадок более 95% диосмина, растворенного в диметилсульфоксиде. Показано, что получение субстанции диосмина с чистотой не менее 90% возможно с использованием трёхкратной перекристаллизации из горячего раствора (90 °С) с ДМСО водой очищенной.

9. Проведена стандартизация по показателям качества полученного очищенного диосмина методами ВЭЖХ, ИК-спектроскопии. Методом ВЭЖХ установлена чистота получаемого продукта, которая составила не менее 90%.

10. Разработана технологическая схема получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России

1. Турманидзе, Г. Н. Разработка технологии получения ангиопротектора диосмина / Г. Н. Турманидзе, Д. В. Коченко, В. В. Сорокин, К. С. Степанов, И. Е. Каухова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2024. – Т. 19, № 5. – С. 45-48.

2. Турманидзе, Г. Н. Совершенствование технологий выделения и очистки биологически активных веществ из растительного сырья / Г. Н. Турманидзе, В. В. Сорокин, К. С. Степанов, М. А. Игнатенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 71-79.

3. Степанов, К. С. Применение термодинамических моделей для прогнозирования растворимости биологически активных веществ / К. С. Степанов, Г. Н. Турманидзе, В. В. Сорокин, А. Д. Сахаров // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 46-53.

4. Александрова, Л. Ю. Модель экстрагирования из поры в окружающее пространство / Л. Ю. Александрова, А. И. Мошинский, В. В. Сорокин, Г. Н. Турманидзе // Теоретические основы химической технологии. – 2023. – Т. 57, № 2. – С. 194-201.

Другие публикации

5. Турманидзе, Г. Н. Технология получения очищенного диосмина / Г. Н. Турманидзе // Сборник материалов конференции «Сандеровские чтения», посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 26 января 2024 г. / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2024. – С. 190-194.

6. Турманидзе, Г. Н. Технология получения очищенного гесперидина из кожуры цитрусовых / Г. Н. Турманидзе, В. В. Сорокин // Сборник материалов конференции

«Сандеровские чтения», посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 г. / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2023. – С. 87-89.

7. Турманидзе, Г. Н. Разработка и оптимизация технологии выделения гесперидина из кожуры цитрусовых / Г. Н. Турманидзе, Л. А. Цыганкова, М. А. Игнатенко, П. А. Шамарин, Д. А. Колегов // Сборник научных трудов X Международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», Москва, 15-16 декабря 2022 г. / Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. – Москва: Изд-во ВИЛАР, 2022. – С. 253-257.

8. Турманидзе, Г. Н. Разработка оригинальной конструкции импеллера для повышения эффективности процесса перемешивания невязких жидкостей / Г. Н. Турманидзе, В. В. Сорокин // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент, 29 октября 2021 г. – Ташкент: Изд-во ТФИ, 2021. – С. 277–278.

9. Турманидзе, Г. Н. Разработка компьютерной модели процесса перемешивания и оценка ее адекватности / Г. Н. Турманидзе, В. В. Сорокин // Сборник материалов XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего», Санкт-Петербург, 15 марта – 23 апреля 2021 г. / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2021. – С. 250–252.