

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Турманидзе Георгий Нодарович

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ГЕСПЕРИДИНА И ДИОСМИНА**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

**Научный
руководитель:**

кандидат фармацевтических
наук, доцент

Сорокин Владислав Валерьевич

Санкт-Петербург

2025

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Флавоноиды гесперидин и диосмин	16
1.2. Характеристика растительного сырья.....	19
1.3. Обзор лекарственных средств на основе фракции флавоноидов, полученных из кожуры апельсина	20
1.4. Экстрагирование гесперидина из кожуры цитрусовых.....	22
1.5. Получение диосмина и его очистка.....	30
1.6. Методы анализа флавоноидов	31
1.7. Моделирование процессов гидродинамики при перемешивании растительного сырья в растворителе	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Материалы исследования	35
2.1.1. Растворители и реактивы	35
2.1.2. Оборудование и средства измерения	36
2.1.3. Программное обеспечение	37
2.2 Методы исследования.....	37
2.2.1. Входной контроль лекарственного растительного сырья.....	37
2.2.2. Определение технологических свойств измельчённой высушенной кожуры апельсина	38
2.2.3. Качественные реакции на флавоноиды в кожуре апельсина.....	40
2.2.4. Количественное определение суммы флавоноидов в кожуре апельсина.....	40
2.2.5. Количественное определение гесперидина	41
2.2.7. Методика теоретической оценки растворимости гесперидина в растворителях. ...	42
2.2.8. Моделирование процесса мацерации.....	45
2.2.9. Методика экстрагирования сырья методом мацерации	46
2.2.10. Методы анализ гесперидина и диосмина	46
ГЛАВА 3. ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ К ЭКСТРАГИРОВАНИЮ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ	48
3.1. Изучение процесса сушки свежего растительного сырья.....	48
3.2. Анализ высушенного растительного сырья	59
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И ОЧИСТКИ ГЕСПЕРИДИНА	63
4.1. Прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях	63
4.2. Разработка оригинальной конструкции перемешивающего устройства.....	69
4.3. Экстракция методом мацерации.....	85

4.3.1. Обезжиривание растительного сырья	85
4.3.2. Определение гидромодуля	87
4.4. Экстрагирование сырья с помощью аппарата «Сокслет»	90
4.5. Выделение гесперидина из спиртовых растворов и его очистка от примесей	95
4.6. Стандартизация полученного извлечения	96
4.6.1. Определение остаточных органических растворителей	96
4.6.2. Анализ гесперидина методом ВЭЖХ	99
4.6.3. Анализ гесперидина методом NMR	101
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И ОЧИСТКИ	
ДИОСМИНА	104
5.1. Получение диосмина	104
5.2. Прогнозирование растворимости диосмина в растворителях	106
5.3. Разработка очистки диосмина	114
5.4. Анализ диосмина	115
5.4.1. Анализ диосмина методом ВЭЖХ	115
5.4.2. Анализ диосмина методом ИК-спектроскопии	119
5.4.3. Анализ остаточных органических растворителей	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПРИЛОЖЕНИЯ	137

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

САРА – корректирующие и предупреждающие действия (corrective and preventive actions).

NRTL-SAC - Nonrandom, Two-Liquid Segment Activity Coefficient;

Ph. Eur. – Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia);

USP – Фармакопея США (United States pharmacopoeia);

БАВ – биологически активные вещества;

ВР – вспомогательные работы;

ГФ XV – государственная фармакопея 15 издания;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ИПС – изопропиловый спирт;

ЛРС – лекарственное растительное сырье;

ОФС – общая фармакопейная статья;

РСО – рабочий стандартный образец;

ТП – технологический процесс;

УК – уксусная кислота;

УМО – упаковка, маркировка, отгрузка;

ФС – фармакопейная статья.

ВВЕДЕНИЕ

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 [38, 60].

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 [5]. Сырье может быть импортировано из Китая, Индии или других стран глобального Юга. Также может быть организован сбор сырья внутри страны, с точек продаж свежавыжатого 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® [9].

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

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 [8].

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, перенёвшие 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 [38].

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°С, 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 гесперидина из растительного сырья.

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

Разработана технология получения диосмина из гесперидина 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 гесперидина 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 гесперидина;
3. Технология выделения и очистки субстанции гесперидина с содержанием гесперидина не менее 90 %;
4. Технология получения и очистки субстанции диосмина с содержанием диосмина не менее 90 %;
5. Технологическая схема получения гесперидина 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 объёмом 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 исследования 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Флавоноиды гесперидин и диосмин

Флавоноиды являются группой природных веществ с различной фенольной структурой. Их можно разделить на разные подгруппы в зависимости от углеродного кольца «С», к которому прикреплено кольцо «В», а также степени насыщенности и окисления кольца «С» (рисунок 1.1).

Флавоноиды, у которых кольцо «В» связано в положении «3» кольца «С», называют изофлавонами, у которых кольцо «В» связано в положении 4 - неофлавоноидами, а те, у которых кольцо «В» связано в положении 2, можно дополнительно подразделить на несколько подгрупп на основе структурных особенностей кольца «С». К этим подгруппам относятся: флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванололы, флаванолы или катехины, антоцианы и халконы.

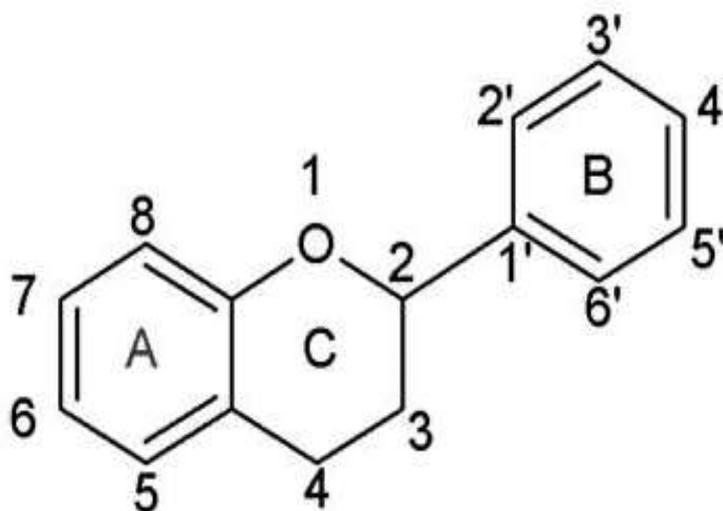


Рисунок 1.1. Базовый скелет флавоноидов

Флавоноид диосмин был впервые описан в 1925 году при изучении биологической роли флавоноидных соединений, выделенных из красного перца [11].

Диосмин (рис. 1.2, а) получают из природного флавоноида гесперидина (рис. 1.2, б), путём обработки его галогенами.

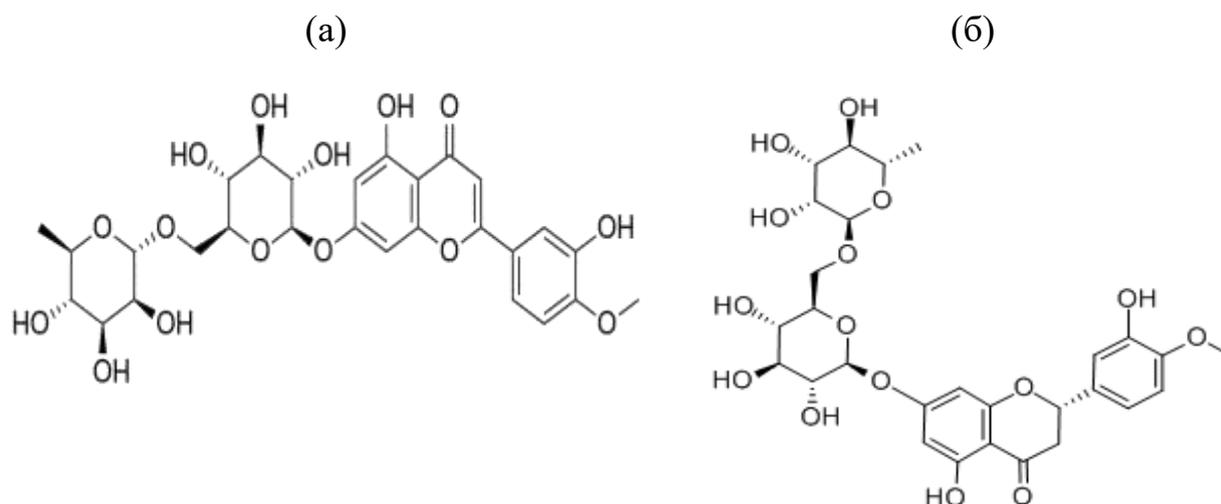


Рисунок 1.2. Химические формулы диосмина (а) и гесперидина (б)

Гесперидин — это природное биологически активное соединение, содержащееся в цитрусовых. Это один из наиболее распространённых флавоноидов в цитрусовых.

Гесперидин извлекается из кожуры цитрусовых различными методами экстракции. Как правило при экстракции получается продукт, содержащий примеси других флавоноидов, таких как изорифолин или линарин, которые имеют структуру, сходную с гесперидином, следовые количества пигментированных органических соединений. При превращении гесперидина в диосмин образуется неочищенная форма диосмина, которая также содержит примеси, включая остаточный гесперидин и сопутствующие флавоноиды, а также небольшое количество галогенов, как в свободном, так и связанном виде. В процессе синтеза при расщеплении диосмина в щелочных или кислых условиях образуются побочные продукты, такие как ацетоизованиллин или диосметин. Из-за присутствия незначительных примесей таких продуктов сырой диосмин будет иметь серый или коричневый цвет, тогда как высокоочищенный диосмин имеет жёлтый цвет [25].

В 1960-х годах было обнаружено, что флавоноидные соединения, извлечённые из апельсинов, содержат значительное количество гесперидина и диосмина. С тех пор было проведено множество исследований для оценки их

эффективности и механизмов действия. Первоначальное клиническое применение диосмина было основано на эмпирических предположениях о его действии, в частности, на снижении проницаемости сосудов. Его применение для лечения синдрома "тяжелых ног" у женщин в постменопаузе было впервые задокументировано в 1971 году. Со временем диосмин стал применяться для уменьшения отёков ног во время беременности [11]. Исследование, проведённое в 1990 году, показало, что диосмин может уменьшать отеки ног у пациентов с хронической венозной недостаточностью. Дополнительные исследования подтвердили его эффективность в улучшении микроциркуляции и уменьшении воспаления [30].

Диосмин широко используется для лечения геморроя. Исследования показали, что он может уменьшить воспаление, кровотечение и боль, а также снизить риск образования тромбов в геморроидальных венах [25]. Он также эффективен в сочетании с другими лекарствами для улучшения результатов лечения таких заболеваний [30]. Гесперидин обладает сильными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Эксперименты, проведённые на крысах больных сахарным диабетом, показали, что гесперидин может улучшать функцию поджелудочной железы и снижать уровень сахара в крови [30].

Также гесперидин был изучен на предмет его потенциальной способности бороться с раковыми клетками. Гесперидин в исследовании на животных показал эффект блокировки роста раковых клеток, а также увеличение эффективности лечения противовоспалительными препаратами [38].

Во многих исследованиях показано, что сила воздействия гесперидина на человека зависит от его свойств. В одной из работ авторы изучили биодоступность флаванонов и флавонов апельсинового сока с использованием *in vitro* модели пищеварения. Показано, что флаваноны и флавоны подвергаются значительным изменениям при прохождении через пищевой

тракт, что влияет на их усвояемость организмом. Исследование подтвердило, что процесс пищеварения значительно снижает количество доступных для абсорбции биофлавоноидов, подчёркивая важность учета пищеварительных факторов (уровень кислотности (рН) в разных отделах пищеварительного тракта, наличие ферментов (пепсина, липазы, амилазы), а также время пребывания пищи в различных отделах пищеварительной системы) в усвоении этих соединений [61].

1.2. Характеристика растительного сырья

Все цитрусовые, как правило, состоят из следующих компонентов:

- Флаведо является внешним слоем цитрусового, в котором находятся поры, содержащие в большом количестве эфирного масла, придающее характерный запах и вкус [52].

- Альbedo. Находится под флаведо и описывается как губчатый слой.

- Соковые клетки. Распределены по секциям и разделены мембраной.

Представляют собой удлинённые пузырьки, прикреплённые к середине плода. Во времени созревания эти клетки набухают и наполняются водой и углеводами.

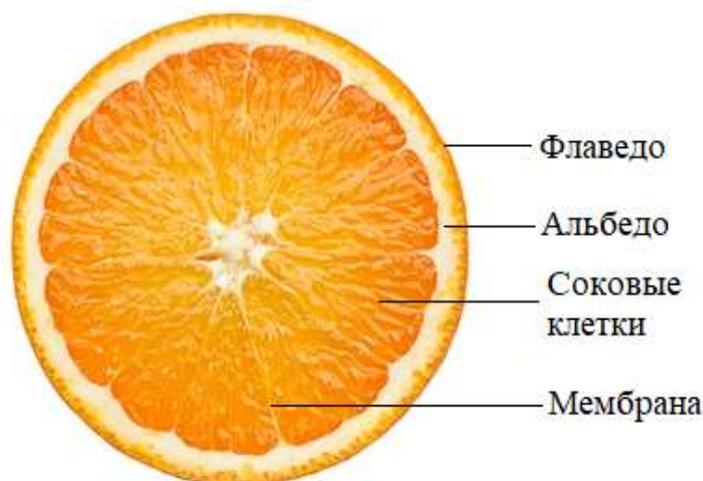


Рисунок 1.3. Строение апельсина

Много исследований посвящены изучению фитохимического состава и антиоксидантной активности различных частей апельсина, включая сок, флаведо (внешнюю кожуру), альbedo (белую кожуру) и мякоти. Авторы работ выявили, что наибольшее количество активных соединений и антиоксидантная активность характерна для извлечений из флаведо и альbedo, что делает эти части растения потенциальными источниками гесперидина и других соединений. В исследовании [35] отмечено, что альbedo (кожура) содержит больше всего гесперидина (1,5–3,0 г. на 100 г сырья), а значит использование отработанных плодов цитрусовых от предприятий по изготовлению сокосодержащей продукции является перспективным направлением.

Доказано, что географические, экологические и климатические условия значительно влияют на накопление флавоноидов в плодах растений [20, 31, 37, 42]. Однако, поскольку климатические условия могут варьироваться от сезона к сезону, наблюдается изменчивость флавоноидного состава цитрусовых, выращиваемых в одном и том же регионе, но в разные сезоны. В одном из исследований изучали годовые и сезонные изменения флавоноидного состава в цитрусовом соке Техасского рубиново-красного грейпфрута, в течение 5 сезонов подряд. Исследование показало, что концентрация флавоноидов сильно подвержена сезонным колебаниям. Сорт и стадии созревания также имеют значительное влияние на общее количество флавоноидов в сырье. Это усложняет задачу создания базы данных, содержащую информацию по флавоноидному составу различных видов цитрусовых, выращиваемых по всему миру [20, 31, 37, 42].

1.3. Обзор лекарственных средств на основе фракции флавоноидов, полученных из кожуры апельсина

В лекарственных препаратах, основным действующим веществом является, как правило, не сам диосмин, а очищенная микронизированная флавоноидная фракция, в состав которой входит диосмин (90%) и флавоноиды

в пересчёте на гесперидин (10%). Это связано с тем, что при выделении гесперидина из апельсина и прочих цитрусовых выделяются примеси, которые являются сопутствующими флавоноидами, имеющими структуру, близкую к гесперидину [59].

Как правило, микронизированная фракция флавоноидов с преимущественным содержанием гесперидина и диосмина входит в состав таблеток и капсул. Таблетки — это наиболее распространённая форма для лекарств, содержащих флавоноидную фракцию. Также на рынке достаточно распространены лекарственные препараты в форме желатиновых капсул.

Можно встретить использование флавоноидной фракции с диосмином и гесперидином и в других формах, таких как гели и кремы для наружного применения. В состав мягких лекарственных форм субстанцию вводят в состав для уменьшения отёков, устранения боли и улучшения кровообращения.

Выбор лекарственной формы зависит от типа заболевания и его степени тяжести [30].

Примеры таких препаратов:

- Вазокет® (Vazocet) — препарат, содержащий диосмин и гидроксиэтилрутиноид. Применяется для лечения венозной недостаточности, геморроя и других заболеваний, связанных с нарушением кровообращения.

- Флебодиа® (Phlebodia) — препарат, в состав которого входит только диосмин. Применяется для лечения венозной недостаточности, хронической венозно-лимфатической недостаточности и других заболеваний сосудистой системы.

- Диосмин-Тебс® (Diosmin-Tebs) — препарат, содержащий диосмин. Применяется для лечения венозной недостаточности, тромбоза, геморроя и других заболеваний, связанных с нарушением кровообращения.

- Венарус® — препарат, содержащий диосмин и гидроксиэтилрутиноид. Применяется для лечения хронической венозной недостаточности, тромбоза, геморроя и других заболеваний сосудистой системы.

- Детралекс® (Detralex) — это лекарственный препарат, содержащий диосмин и гидроксиэтилрутин. Он используется для лечения различных заболеваний сосудистой системы, таких как варикозное расширение вен, хроническая венозная недостаточность, геморрой и другие [47].

1.4. Экстрагирование гесперидина из кожуры цитрусовых

Процесс экстракции используется в технологии всех экстракционных препаратов (водные извлечения, настойки, экстракты и др.) и при получении индивидуальных веществ из растительного и животного сырья.

Экстракция – частный случай процессов массообмена, в которых имеет место переход массы вещества из одной среды в другую. При экстракции осуществляется переход вещества из сырья (отдающая среда) в экстрагент (принимающая среда) [40].

В процессе экстракции экстрагент проникает в кусочки сырья, по межклеточным каналам, достигает поверхности клетки и через клеточную оболочку поступает внутрь клетки. Происходит десорбция активных веществ и их растворение в экстрагенте. Из-за разности концентрации начинается диализ – переход веществ из клетки через клеточную стенку. В результате диализа на поверхности растительного сырья образуется неподвижный диффузионный слой, в котором происходит молекулярная диффузия. Толщина диффузионного слоя разная и зависит от скорости движения экстрагента относительно сырья. Чем толще данный слой, тем более медленная скорость перехода активных веществ в экстрагент. Преодолев диффузионный слой, экстрактивные вещества равномерно распределяются по всему объёму экстрагента. Процесс экстрагирования может быть выражен следующим математическим уравнением:

$$S = K * F * dc * T, \text{ где}$$

S - количество извлечённого вещества;

F - поверхность контакта сред;

d_c - разность концентраций;

K - коэффициент массопередачи;

T - время экстракции.

Коэффициент массопередачи объединяет все виды диффузии:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{D_b} + \frac{1}{\beta} + \frac{\delta}{D_c}}, \text{ где}$$

β - коэффициент конвективной диффузии;

D_b - коэффициент внутренней диффузии (диализа);

δ - толщина диффузионного слоя, в котором происходит молекулярная диффузия;

D_c - коэффициент молекулярной диффузии.

В зависимости от метода экстракции значение коэффициента может быть различно. При высокой скорости движения экстрагента значение второго и третьего слагаемых может быть минимальным или даже равным 0 в связи с тем, что существенно увеличивается коэффициент конвективной диффузии и соответственно уменьшается диффузионный слой [25]. Однако при любом методе экстракции происходит внутренняя диффузия (диализ), и значение коэффициента D_b велико.

На процесс экстракции гесперидина может оказывать влияние достаточно большое количество факторов: температура экстрагирования, тип растворителя, размер частиц сырья, время экстрагирования, соотношение между сырьём и растворителем, концентрация раствора.

При экстракции гесперидина температура процесса влияет на эффективность извлечения: повышение температуры ускоряет процесс, но при слишком высоких значениях возможно разрушение соединения. Выбор растворителя также играет важную роль, определяя скорость и эффективность экстракции. Степень измельчения сырья влияет на скорость извлечения гесперидина: чем мельче частицы, тем быстрее происходит выход вещества, благодаря увеличению площади контакта фаз и способности растворителя

проникать внутрь клеток. Длительность экстракции, а также соотношение сырья и растворителя, являются ключевыми факторами для достижения равновесия концентрации вещества и максимального выхода целевых компонентов. Кроме того, концентрация раствора может влиять на скорость и эффективность процесса экстракции [1, 20].

Экстракция гесперидина из растительного сырья может осуществляться различными методами. В работах [48, 72, 73] изучали различные способы экстракции гесперидина из кожуры цитрусовых (альbedo и флаведо), от традиционных методов, таких как мацерация, до методов с интенсификацией процесса, таких как горячая экстракция при нагревании и кипячении и экстракция в аппарате Сокслета.

Традиционные методы, как правило, не обеспечивают высокого выхода активного вещества в раствор, или же процесс идёт достаточно долгое время. В настоящее время наблюдается тенденция к внедрению передовых технологий экстракции, позволяющих устранить недостатки существующих методов и обеспечить автоматизацию процессов для повышения контроля над производством.

Мацерация – это один из наиболее простых и распространённых методов экстрагирования. Он является наиболее дешёвым и доступным. Процесс мацерации основан на настаивании и применяется при изготовлении экстрактов, настоек, достоинством которого является простота метода и оборудования. Однако в настоящее время используются новые формы мацерации, такие как мацерация с перемешиванием, ремацерация, ультразвуковая и микроволновая экстракция.

Процесс мацерации начинается с измельчения сырья до размеров, необходимых для эффективного экстрагирования. Затем сырьё помещается в закрытую ёмкость, наполненную экстрагентом, и выдерживается в течение нескольких часов или дней, чтобы произошло извлечение активных компонентов из сырья в экстрагент. Далее экстракт отделяется от сырья,

оставляется на несколько часов для отстаивания и фильтруется. При низком выходе вещества в раствор проводят повторный процесс мацерации (ремацерацию). Данный процесс можно повторять несколько раз до истощения сырья [41].

Метод мацерации и ремацерации широко применяется для получения экстрактов из растительного сырья в косметической и фармацевтической промышленности, так как является простым и эффективным способом получения экстрактов высокого качества [47].

В одном исследовании для извлечения гесперидина из высушенной кожуры апельсина был предложен метод мацерации. Экстрагентом служил 10 % раствор гидроксида калия с рН 8–9. Перемешивание осуществляли в течение 4 часов [75].

В других исследованиях также использовали метод щелочной экстракции, но для достижения рН от 11 до 11,5 использовали NaOH. Далее снижали рН до 4-5 с помощью минеральных кислот. При этом нагревали экстракт до 45-50 °С в течение 12–24 часов. Затем экстракт высушивали до образования кристаллов комплекса флавоноидов [34]. В других исследованиях с использованием NaOH и Ca(OH)₂ изменяли рН раствора при экстрагировании. Ряду исследователей с помощью метода мацерации при подщелачивании удалось получить до 0,7 % гесперидина в пересчёте на массу сухого сырья [31, 32, 41, 70].

Существенным недостатком такого метода является то, что извлечение содержит в своём составе небольшое количество гесперидина, при этом наблюдается большой выход балластных веществ, что в целом приводит к проблемам при отделении и очистке гесперидина от других компонентов экстракта. Исследователями предложена очистка данного комплекса методом переосаждения, чтобы увеличить содержание гесперидина до 90 % [34].

В исследовании [71] была проведена оценка эффективности метода мацерации для экстракции полифенольных соединений из кожуры мандаринов.

При использовании ацетона в качестве экстрагента, выход целевых веществ составил 12 %. Также были исследованы различные экстрагенты, включая спирт этиловый, спирт метиловый, ацетон и этилацетат, в концентрациях 50, 80 и 100 %. Экстракция проводилась при гидромодуле 1:15 (масса сырья к объёму растворителя) при температуре 40 °С. Наибольшая эффективность экстракции была продемонстрирована при использовании спирта этилового и спирта метилового. Полученные экстракты характеризовались следующим содержанием флавоноидов:

- Нарirutин: $5,5 \pm 0,48$ мг/г
- Нарингин: $64,23 \pm 1,51$ мг/г
- Гесперидин: $2,16 \pm 0,15$ мг/г
- Неогесперидин: $30,14 \pm 0,62$ мг/г

Спирты часто используют для извлечения гесперидина. В одном исследовании сухое альбедро экстрагировали спиртом метиловым методом мацерации [79]. Раствор фильтровали через 3 суток, спирт метиловый отгоняли при 45 °С и перемешивали в течение 30 мин при 60-70 °С. Приготовленную смесь оставляли на 4 дня при комнатной температуре. Органический слой получали фильтрованием и последующей сушкой. Во втором исследовании экстракцию осуществляли добавлением спирта метилового к сухому альбедро с последующим нагреванием при 55 °С в течение 3-х часов. Выполняли декантацию органического слоя и прибавляли спирт метиловый для горячей экстракции (30 мин). В третьем исследовании метиловый спирт добавляли к свежему альбедро и нагревали в течение 3 ч при 55 °С, а затем добавляли дополнительное количество спирта для получения двух объединённых фаз и подвергали сушке при 45 °С. Результаты показали, что первый, второй и третий опыты экстракции дали 1% (0,2980 г), 2,5% (0,3373 г) и 2,8% (0,5184 г) гесперидина соответственно. В другом исследовании с помощью спирта метилового [50] определяли содержание флавоноидов в зрелых и незрелых

плодах. Результаты показали, что количество гесперидина в незрелых плодах было выше в 2,5 раза чем в незрелых.

Переходя к более современным методам экстракции, стоит обратить внимание на аппарат «Сокслет», который широко используется в промышленности.

Экстракция в аппарате «Сокслета» представляет собой метод непрерывного извлечения растворимых компонентов из твёрдого материала в жидкую фазу. Принцип работы основан на многократном использовании растворителя для экстракции целевых соединений. Растворитель подвергается нагреву, испарению, конденсации и, после этого, многократно проходит через твёрдую фазу, обеспечивая экстракцию. Процесс повторяется до достижения целевого выхода экстрагируемых веществ.

Метод экстракции Сокслета обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами экстракции. Он характеризуется высокой эффективностью, обусловленной продолжительным контактом растворителя с твёрдой фазой, универсальностью и может быть применён для извлечения различных соединений из сырья. Экстракция в аппарате Сокслета относительно проста и легко автоматизируется, что позволяет использовать ее в крупномасштабном промышленном производстве [33].

Некоторые исследователи предлагают различные методы использования экстракции по «Сокслету» для получения неочищенного гесперидина. В одном из описанных в литературе методе, высушенную и измельчённую до порошка апельсиновую кожуру помещали в экстрактор «Сокслета», заливали петролейным эфиром для обезжиривания и нагревали в течение 4 ч при температуре – 40-60 °С с рН в диапазоне от 3 до 4 [32, 75]. Мацерация такого сырья позволила получить 1,8 г гесперидина из 100 граммов сырья, а внедрение метода по Сокслету для предварительного обезжиривания сырья – 2,35 г гесперидина соответственно. В другом исследовании, высушенную и измельчённую до порошка кожуру отбирали, добавляли петролейный эфир и

кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 [56]. В колбу также добавили спирт метиловый и продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем полученную горячую смесь фильтровали. Фильтрат представлял собой остаток. Результаты показали, что гесперидин-сырец составил 1,75 % от массы сырья.

В исследовании [41] была проведена сравнительная оценка экстракции спиртом метиловым и щелочью. В одном опыте апельсиновую кожуру сушили и экстрагировали 1 % раствором соляной кислоты в спирте метиловом при комнатной температуре и оставляли настаиваться в течение 24-х часов. Второй опыт проводили в аппарате «Сокслет», используя в качестве экстрагента спирт метиловый, предварительно обезжирив высушенную кожуру апельсина в петролейном эфире. Полученный гесперидин представлял собой желтый аморфный порошок, с индексом чистоты 97,3 % и температурой плавления 250-252 °С. Масса экстрактов в обоих опытах была приблизительно равна. Концентрация гесперидина при комнатной температуре с использованием 1 % раствора HCl в спирте метиловом составляла 3,95 %. А во втором опыте, после обезжиривания и экстракции в аппарате «Сокслет» горячим спиртом метиловым было получено 6,5 % гесперидина. По массе выход гесперидина составил 0,73 г и 0,87 г соответственно для первой и второй экстракции [36].

В другом исследовании выделяли гесперидин экстракцией спиртом метиловым при комнатной температуре из влажного альбеда цитрусовых и высушенного альбеда. Результаты показали, что экстрагирование сухого альбеда дали 2,8 % (0,518 г) гесперидина, а влажного 2,5 % (0,337 г) [50].

Несмотря на то, что спирт метиловый - наиболее часто используемый растворитель для выделения гесперидина, его использование ограничивает повышенная токсичность [57, 44, 49]. Поэтому достаточно часто в качестве экстрагента используют спирт этиловый, который считается наиболее безопасным растворителем [29, 46].

В одной из работ проведены эксперименты по извлечению фенольных соединений из кожуры цитрусов при разных концентрациях спирта этилового и других технологических параметрах [24]. Установлено, что выход фенолов увеличивался с увеличением концентрации спирта этилового до 85 %.

В еще одном исследовании было показано, что при экстракции спиртом этиловым в экстрагенте в наибольшем количестве присутствовал нарирутин, за которым следовал гесперидин [45]. В исследованиях [29, 69] экстракцию проводили 80 % спиртом этиловым с перемешиванием при 200 об/мин, в течение 30 мин при 35 °С. Обнаружено, что общее содержание фенолов после трех последовательных экстракций составило $18,88 \pm 0,18$ г/кг, при концентрации спирта этилового 70 % и $19,69 \pm 0,03$ г/кг, при концентрации спирта этилового 80 % соответственно, а максимальная степень извлечения достигается при трёхкратной мацерации [26, 48, 69].

В ряде опытов в процессе экстракции использовали спирт этиловый с концентрацией 90 % при нагревании, для выделения флавоноидов и гликозидов в течение 3 часов. Было получено 2,9 г гесперицина [42].

В другом исследовании подбирали оптимальные параметры экстракции кожуры апельсина спиртом этиловым (80,3 °С, 58,4 % и 40 мл/г сухой кожуры в течение 30 мин). Выходы гесперицина и нарирутина составили 66,6 % и 82,3 % соответственно [50].

В патенте [65] предлагается промышленный метод одновременного извлечения гесперицина и жёлтого пигмента из кожуры мандаринов. Измельчённую высушенную кожуру мандарина смешивают с 45 % спиртом этиловым в соотношении 1:3 и проводят экстракцию в аппарате «Сокслет». Затем экстракт выпаривают, а осадок фильтруют и высушивают. Далее осадок растворяют 0,001 моль/л NaOH доводя pH до 11, после чего добавляют 0,01 моль/л HCl, доводя pH до 7 и оставляют раствор более 5 часов. Образуется осадок, который затем фильтруют и сушат, получая выход 1,14 %.

Также в [69] описан процесс получения биофлавоноидов из измельченной высушенной кожуры цитрусовых. 30 г подготовленного сырья экстрагировали 800 мл гексана в установке «Сокслет» в течение 24 часов, чтобы удалить эфирные масла и пигменты. Далее осадок фильтровали и высушивали. Затем осадок экстрагировали в аппарате «Сокслет» спиртом метиловым. Выход полученного гесперидина составлял 7,995 мг на 1 г сырья.

Таким образом, большинство современных методов по выделению гесперидина используют аппарат «Сокслет», а в качестве экстрагента спирт этиловый. Также предварительно обрабатывают сырье растворителями для удаления эфирных масел и пигментов.

Очистку полученного экстракта осуществляют в основном переосаждением с ДМСО или же обработкой щелочами и кислотами.

1.5. Получение диосмина и его очистка

Диосмин в основном получают из гесперидина обработкой его галогенами. В патентах [67, 62] описана химическая реакция обработки гесперидина кристаллическим йодом в подщелочённом растворе пиридина. Реакция проводится в реакторе с мешалкой с обратным холодильником. В результате реакции образуется диосмин в форме пасты черного цвета, которую обрабатывают спиртом метиловым для удаления йода. Затем обрабатывают раствором NaOH до pH 11 и фильтруют. К полученному маточному раствору добавляют соляную и оставляют на 24 часа. Далее полученный осадок фильтруют, получая очищенный диосмин с общим выходом 80%.

В патенте [6] представлен способ получения фармакопейного диосмина из диосмина-сырца в виде кристаллической формы моногидрата диосмина. Диосмин-сырец очищают удалением нежелательных примесей с помощью безводного алифатического спирта в присутствии алкоголята или щелочи, с последующим осаждением кристаллов диосмина путём упаривания раствора

при pH 4-4,5 и конвективной сушки при 40-60 °С. Чистота полученного диосмина составляет 97 %.

Очистку от остальных примесей осуществляют методами схожими с очисткой гесперидина, путём обработки гидроксидами щелочных металлов.

1.6. Методы анализа флавоноидов

Наиболее часто количественное определение флавоноидов в извлечениях проводят с помощью методов спектрофотометрии и ВЭЖХ. Спектрофотометрия широко используется как метод анализа, так как является простым и доступным методом, характеризуется высокой точностью и воспроизводимостью результатов.

Наиболее широко применяются хроматографические методы, в частности, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Преимущество ВЭЖХ заключается в ее специфичности и высокой точности. Кроме того, ВЭЖХ позволяет одновременно идентифицировать и количественно определять различные флавоноидные соединения, что обеспечивает определение флавонов, флавононов и других групп соединений одним методом.

ВЭЖХ также широко используется для разделения флавоноидов. Анализируемое вещество пропускается через колонку, заполненную неподвижной фазой (обычно это трубка с мелкими частицами определённого химического состава), при помощи подвижной фазы (жидкости), прокачиваемой через колонку под высоким давлением. Более полярные соединения (например, дигликозиды) элюируются (выходят из конца колонки) раньше моногликозидов, а затем агликонов. Кроме того, ультрафиолетовая или диодная матрица обнаружения используются для характеристики классов флавоноидов, обнаруженных в цитрусовых. По длине волны определяют отдельные классы флавоноидов. Например, флаваноны, такие как гесперидин

имеют свой максимум поглощения при 280–290 нм, а такие флавоны как диосмин при 304–350 нм [39, 78].

1.7. Моделирование процессов гидродинамики при перемешивании растительного сырья в растворителе

Моделирование процесса перемешивания является одним из ключевых задач в химической инженерии [76]. Перемешивание представляет собой единичную операцию в промышленной технологии, которая включает в себя обработку гетерогенной системы (газа или жидкости) с целью сделать ее гомогенной. Такими однородными системами являются, например, растворы эмульсий, суспензий и т. д. [76]. Существует большое количество комбинаций фаз в процессе перемешивания, из которых часто встречаются системы жидкость-жидкость, жидкость-газ, твёрдое тело-жидкость [65].

Перемешивание осуществляют двумя способами: с помощью различных конструкций (турбинные, лопастные, пропеллерные мешалки) и с помощью инертного газа или сжатого воздуха.

Основной путь повышения выхода действующих веществ из растительного сырья при проектировании мешалок с использованием вычислительной гидродинамики (CFD) заключается в оптимизации гидродинамических условий для улучшения массового переноса. Это достигается за счёт оптимизация геометрии и конструкции мешалки. Моделирование процесса позволяет изучить распределение скоростей и формирование оптимальных зон турбулентности, что в свою очередь способствует минимизации «мёртвых» (застойных) зон, где происходит недостаточное перемешивание.

Моделирование позволяет оценить влияние изменения формы лопастей, их угла установки на распределение жидкости в аппарате, оптимизировать скорость вращения ротора и подобрать оптимальную скорость, при которой создаются необходимые уровни турбулентности, что повышает массовый

перенос за счёт увеличения коэффициента массопередачи. При этом важно не допустить чрезмерного увеличения скорости, которое может привести к деградации термолабильных компонентов. После моделирования необходима валидация CFD-моделей, оценка достоверности расчётов.

В одной из работ проводили исследования по повышению эффективности экстрагирования активных веществ из *Robinia pseudoacacia* с использованием вычислительной гидродинамики (CFD). Экспериментальные и имитационные исследования мацерации и непрерывной поточной экстракции проводились при различных соотношениях твёрдого тела и растворителя и скоростях потока. Для проверки результатов моделирования CFD такие параметры, как диффузионный коэффициент или коэффициент диффузии и кинетический параметр экстрактов, оценивались из экспериментальных кинетических данных. По результатам моделирования процесса удалось повысить выход активных веществ, а валидация модели показала хорошее согласие между моделью CFD и экспериментальными данными [27].

В другой работе авторы методом вычислительной гидродинамики разработали конструкцию шнекового экстрактора, предназначенного для получения артемизинина из листьев *Artemisia annua*. Результаты модели позволили рассчитать время пребывания жидкой и твёрдой фазы в аппарате и оптимизировать процесс экстракции. Экспериментальная проверка модели показала ее высокую степень достоверности [54].

В рамках другого исследования была применена вычислительная гидродинамика (CFD) для оптимизации процесса механического извлечения сока из листьев маниоки. Целью являлась оценка влияния варьируемых параметров процесса, таких как диаметр сопла и скорость вращения шнека, на эффективность извлечения сока. В результате моделирования и последующей оптимизации технологических параметров, удалось достичь высокого выхода зелёного сока (81,0 %). Оптимальными условиями, определёнными на основе

расчётной модели, явились: диаметр сопла 4 мм и скорость вращения шнека 18 об/мин [53].

Таким образом, использование вычислительной гидродинамики (CFD) в разработке технологий экстракции представляет собой значительный шаг вперёд в оптимизации и понимании этих сложных процессов. CFD позволяет проводить моделирование гидродинамических явлений, теплопереноса и массопереноса внутри экстракционного аппарата, что важно для эффективного извлечения целевых веществ. Традиционные подходы к оптимизации, основанные на экспериментальных методах, часто требуют значительных затрат времени, ресурсов и материалов, а также могут быть ограничены в понимании механизмов, влияющих на эффективность экстракции. CFD с использованием виртуального моделирования позволяет исследовать широкий спектр параметров процесса и оборудования, таких как геометрия аппарата, скорость потока, температура и свойства растворителя.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В исследованиях использовали кожуру (флаведо и альбеда) сладкого апельсина «*Citrus sinensis* (L.)», высушенную при температуре 55 ± 5 °C до остаточной влажности $8,0 \pm 0,5$ %. 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).

2.1.1. Растворители и реактивы

Растворители и реактивы, использованные в работе, по качеству соответствовали требованиям ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы» и ОФС.1.3.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» Государственной фармакопеи XV изд.

Для разработки технологии получения субстанций гесперидина и диосмина использовали следующие вещества:

- Спирт этиловый (C_2H_5OH) 96 % х/ч «Альфа» по ГОСТ Р 5962–2013, АО «АминоСиб» (Россия);
- Спирт метиловый (CH_3OH) 99 % х/ч по ГОСТ 6995-77, «Химпром М» (Россия);
- Спирт изопропиловый (C_3H_8O) 99 % абс. по ГОСТ 9805-87 (Россия);
- Эфир петролейный (пентан, гексан) (40/70) по ТУ 2631-074-44493179-2001, «Нева Реактив» (Россия);
- Кальция гидроксид ($Ca(OH)_2$), по ГОСТ 9262–77 (Россия);
- Натрия гидроксид ($NaOH$) х/ч, по ГОСТ 4328–77, «АМК–Групп» (Россия);
- Кислота соляная (HCl) х/ч, по ГОСТ-3118-77 «Химмаг-СПБ» (Россия);
- Пиридин (C_5H_5N) 99,5 % х/ч по ГОСТ ТУ 2631-159-44493179-13 (Россия);

- Вода очищенная (H₂O) по ФС.2.2.0020.15 (Россия);
- Диметилсульфоксид (C₂H₆OS) CAS № 67-68-5, 99,9 %, ACS Reagent (Россия);
- Йод кристаллический (I₂) CAS № 7553-56-2 (Россия);
- Уксусная кислота раствор 5% (CH₃COOH) ГОСТ ТУ 20.59.59-013-62931140-2023 (Россия).

2.1.2. Оборудование и средства измерения

- Весы лабораторные электронные CE224-C по классу точности по ГОСТ 53228–2008 I, ЗАО «Сартогосм» (Россия);
- Весы аналитические ВКЛТ-500 по ГОСТ 24104–88 (Россия);
- Шкаф сушильный ШС-80-01 (Россия);
- Набор сит «Вибротехник» (Россия);
- Верхнеприводная мешалка Ministar 20 digital с импеллером собственной разработки (Германия);
- Аппарат для экстрагирования по типу «Соклет» собственной разработки кафедры Процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ;
- Энергомера КИТ МТ4014 «ДАДЖЕТ» (Китай);
- Электроспектрофотометр «Shimadzu» UV-1240 mini (Япония);
- Спектрофотометр «СФ-2000» (Россия);
- Жидкостной хроматограф «Shimadzu Prominence» LC-20, (Япония);
- Колонна для хроматографии Supelcosil C18 (250 x 4,6, 5 мкм) с диодно-матричным детектором SPD-M20A;
- ИК-Фурье спектрометр SPECTRUM 3 L1280127 PerkinElmer (США);
- NMR анализатор (ядерного магнитного резонанса) SLK-200, «Spinlock» (США);
- Газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором.

- Аппарат для определения насыпной плотности ВД-102, «ЛЮИП» (Россия)

2.1.3. Программное обеспечение

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 ГФ XV [2] с использованием программного обеспечения Excel и Minitab v.20 (Minitab, LLC, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для процесса мацерации была разработана модель мешалки в программе ANSYS Fluent (США) и напечатана на 3D принтере из нержавеющей стали 316 L. 3D модели перемешивающих устройств сделаны в программе Solidworks компании «Dassault Systèmes SolidWorks Corporation» (США).

2.2 Методы исследования

2.2.1. Входной контроль лекарственного растительного сырья

Входной контроль сырья осуществлялся в соответствии с ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельчённости и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС.1.2.2.0013.15 «Зола общая», ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

В качестве объекта исследования использовали кожуру (флаведо и альбедо) апельсина. Апельсин поступал в форме отходов с производства сокосодержащей продукции в виде половинок без мякоти и сока. Использовали апельсины, собранные в 2022 году.

Кожура была высушена и измельчена. После был проведён ситовой анализ кожуры апельсина выполняли после его измельчения согласно

ОФС.1.1.0015.15 «Ситовый анализ», сыпучесть сырья и насыпную плотность осуществляли согласно ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков».

2.2.2. Определение технологических свойств измельчённой высушенной кожуры апельсина

Определение фракционного состава [2] с целью оценки однородности сырья при помощи ситового анализа с использованием комплекта фармакопейных сит.

Для просеивания использовали систему сит с отверстиями 5 мм, 3 мм, 2 мм, 1 мм, 0,5 мм с дном и крышкой. Измельчённое, взвешенное с погрешностью $\pm 0,01$ г сырье помещали на сито и осторожно перемешивали, не допуская дополнительного измельчения. Просеивание измельчённых частей считали законченным, если количество сырья, прошедшего сквозь сито при дополнительном просеве в течение 1 мин, составляло менее 1 % сырья, оставшегося на сите. Затем отдельно взвешивают сырье, оставшееся на разных уровнях сит, с погрешностью $\pm 0,01$ г.

Степень измельчённости сырья в процентах определяли по формуле:

$$X = \frac{m_n}{M} \cdot 100$$

где:

m_n – масса сырья на сите, г;

M – навеска лекарственного растительного сырья, г;

X – степень измельчённости сырья, %.

Насыпная масса (плотность) [2] – это масса единицы объёма свободно насыпанного измельчённого сырья, обычно выражаемая в $\text{г}/\text{см}^3$ или $\text{кг}/\text{м}^3$. Эта объёмная характеристика сырья учитывается при выборе размеров экстрактора. Определяли насыпную массу путём свободной засыпки материала в определённый объём с последующим взвешиванием с точностью до 0,01 г. Испытания проводили с использованием тестера насыпной плотности BD-102. Насыпную массу определяли по формуле:

$$Hm = \frac{m}{V}$$

где:

Hm – насыпная масса, г/см³;

m – масса сырья, г;

V - объём сырья, см³.

Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье проводили методом однократной экстракции по ГФ XV ОФС.1.5.3.0006.15 [2].

Около 1 г (точная навеска) измельчённого сырья, просеянного сквозь сито с отверстиями размером 1 мм, помещали в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 50 мл 70 % этилового спирта, колбу закрывали пробкой, взвешивали (с погрешностью $\pm 0,01$ г) и оставляли на 1 ч. Затем колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают, поддерживая слабое кипение в течение 2 ч. После охлаждения колбу с содержимым вновь закрывают той же пробкой и взвешивают. Потерю в массе содержимого колбы восполняют тем же растворителем. Содержимое колбы тщательно взбалтывают и фильтруют через сухой бумажный фильтр в сухую колбу вместимостью 200 мл. 25,0 мл полученного фильтрата пипеткой переносят в предварительно высушенную при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7-9 см и выпаривают содержимое на водяной бане досуха. Чашку с сухим остатком сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, охлаждают в течение 30 мин в эксикаторе, на дне которого находится кальция хлорид безводный, и немедленно взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ в абсолютно сухом лекарственном растительном сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X (\%) = \frac{m \cdot 100 \cdot 100 \cdot V}{a \cdot (100 - Z) \cdot 25}$$

где:

m – масса сухого остатка, г;

a – навеска лекарственного растительного сырья, г;

V – объем экстрагента, используемый при однократной обработке лекарственного растительного сырья, мл;

Z – влажность лекарственного растительного сырья, %.

2.2.3. Качественные реакции на флавоноиды в кожуре апельсина

Обнаружение БАВ флавоноидной природы проводят по следующей методике: навеску около 2 г высушенной, измельченной кожуры помещают в колбу вместимостью 100 мл со шлифом и заливают 20 мл спиртом этиловым 97%. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 мин. После охлаждения жидкость фильтруют и с извлечением проводят качественные реакции.

Присутствие флавоноидов в кожуре апельсина определяют по реакции со спиртовым раствором $AlCl_3$ 2% и спиртовым раствором аммиака 10%.

2.2.4. Количественное определение суммы флавоноидов в кожуре апельсина

Сумму флавоноидов в пересчёте на гесперидин определяют по валидированной методике [3].

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Около 1,0 г (точная навеска) помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл смеси спирт этиловый – ДМСО 10:2, к колбе подсоединяют обратный холодильник и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин.

Далее смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Извлечение вышеуказанным способом повторяют 3 раза и доводят объем фильтрата до метки смесью спирт этиловый – ДМСО 10:2. Измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 286 нм в кювете с толщиной

слоя 10 мм. Для построения градуировочной прямой оптической плотности от количества гесперидина в растворе точную навеску 0,01 г этого вещества количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют отмеренные 40 мл смеси спирт этиловый – ДМСО 10:2, растворяют гесперидин, затем объем раствора доводят до метки. Для приготовления разведений в мерные колбы на 25 мл переносят аликвоты раствора стандарта и доводят до метки смесью спирт этиловый – ДМСО 10:2. Используют аликвоты раствора стандарта, мл: 0,6; 1,0; 1,4; 1,8; 2,2; 2,6; 3,0; 3,4; 3,8.

Оптическую плотность измеряют при длине волны 286 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; в рабочую кювету помещают анализируемые растворы, в кювету сравнения – смесь спирт этиловый – ДМСО 10:2.

Массовую долю суммы флавоноидов в исследуемых экстрактах в пересчете на гесперидин вычисляют по формуле:

$$X = \frac{c \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{a \cdot 1 \cdot (100 - \omega)} \cdot 100\%, \text{ где}$$

c – количество гесперидина в анализируемой аликвоте экстракта, соответствующее измеренной оптической плотности, $c \cdot 10^{-5}$ г/мл;

a – масса сырья, г;

ω - потеря в массе сырья при высушивании, %.

2.2.5. Количественное определение гесперидина

Качественное и количественное содержание гесперидина производили по валидированной методике, описанной в научных статьях [77].

1 мл вытяжки переносят в мерную колбу ёмкостью 50 мл и доводят объем до метки раствором NaOH 0,2 Н, взбалтывают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу ёмкостью 25 мл и доводят до метки раствором NaOH 0,2 Н.

Для качественного определения гесперидина снимают значения оптической плотности от 240 до 360 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см: в рабочую кювету помещают анализируемый раствор, в кювету сравнения – раствор NaOH 0,2 Н. Сравнивают спектр поглощения испытуемых растворов со спектром поглощения стандарта. Стандартный образец гесперидина имеет характерные максимумы оптической плотности при 250, 285, 360 нм и минимумы – при 265 и 315 нм.

Для количественного определения гесперидина измеряют оптическую плотность приготовленного раствора на спектрофотометре при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Для построения градуировочной прямой оптической плотности от количества гесперидина в растворе готовят серию минимум из трех растворов стандартного образца гесперидина в NaOH 0.2 Н, с концентрацией от 5 до 50 мкг/мл.

Оптическую плотность измеряют при длине волны 285 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см; в рабочую кювету помещают анализируемые растворы, в кювету сравнения – раствор NaOH 0,2 Н.

2.2.7. Методика теоретической оценки растворимости гесперидина в растворителях.

Для теоретической оценки растворимости использовали программу «Aspen Properties V.14».

Растворяющую способность определяли согласно уравнению, позволяющему прогнозировать растворимость твёрдого вещества в жидкой фазе (1) [18, 8]:

$$\ln \ln x = \frac{\Delta H_{fus}}{R} \times \left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T} \right) - \ln \ln \gamma = K_{spA} - \frac{K_{spB}}{T} - \ln \ln \gamma$$

где:

x – мольная доля растворенного твёрдого вещества при насыщении им жидкой фазы;

T – температура системы, К;

T_m – температура плавления твёрдого вещества, К;

ΔH_{fus} – теплота плавления твёрдого вещества, Дж/моль;

R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль×К);

γ – коэффициент активности растворяемого вещества, оцениваемый с помощью термодинамических моделей;

K_{spA} , K_{spB} – регулируемые параметры, определяемые регрессией экспериментальных данных.

Уравнение, лежащее в основе описания растворимости твёрдых веществ, демонстрирует зависимость растворимости от термодинамических свойств вещества (температуры и энтальпии плавления) и температуры системы, при условии, что коэффициенты активности равны единице (идеальная система). Введение в уравнение коэффициента активности растворенного вещества в растворе позволяет учесть отклонения системы от идеального поведения и оценить растворимость в реальных условиях.

Вместо использования температуры и энтальпии плавления, в расчётах растворимости могут быть использованы регрессированные параметры, такие как K_{spA} и K_{spB} , определяемые методом регрессионного анализа экспериментальных данных растворимости. Такой подход целесообразен в случаях, когда информация о температуре и теплоте плавления отсутствует или недоступна из-за термической нестабильности исследуемого вещества. Кроме того, использование регрессированных параметров K_{spA} и K_{spB} зачастую обеспечивает более точное предсказание растворимости по сравнению с прямым применением физических параметров в уравнении, что объясняется допущениями, используемыми при выводе уравнения и возможностью проявления в системах явлений, не учитываемых моделью [25, 29].

В основе оценки коэффициента активности с использованием термодинамической модели NRTL-SAC лежит описание исследуемого вещества как совокупности четырёх сегментов: X, Y-, Y+ и Z. Гидрофобный сегмент X представляет собой часть поверхности молекулы, не склонную к

образованию водородных связей. Гидрофильный сегмент Z отражает часть молекулярной поверхности с тенденцией к образованию водородных связей. Полярные сегменты (Y^- и Y^+) характеризуют область молекулярной поверхности, проявляющую свойства донора или акцептора электронов. На основе величин сегментных параметров компонентов системы (растворяемое вещество и растворитель) модель NRTL-SAC рассчитывает коэффициент активности вещества в растворе. Значения сегментных параметров для многих растворителей хорошо известны и описаны в литературе. Для растворяемых веществ эти параметры необходимо регрессировать из имеющихся экспериментальных данных о растворимости. Для получения репрезентативных параметров X , Y^- , Y^+ , Z растворяемого вещества, пригодных для предсказания растворимости в целевых растворителях, важно включить в исходный набор данных для регрессии экспериментальные данные, полученные с использованием различных типов растворителей (гидрофильных, гидрофобных, полярных, гидрофобных-полярных, гидрофильных-гидрофобных) [10].

Термодинамическая модель PMUNIFAC использует метод группового вклада для определения коэффициента активности. Молекулы растворителя и растворяемого вещества рассматриваются как совокупность функциональных групп, каждая из которых обладает определёнными численными параметрами, влияющими на растворимость. Модель учитывает вклад от взаимодействия функциональных групп растворяемого вещества и растворителя. А значит точность прогноза зависит от полноты описания функциональных групп исследуемых веществ. Особенностью модели PMUNIFAC является ее ориентированность на фармацевтическую и химическую промышленность, а также учёт специфики функциональных групп, характерных для лекарственных и химических веществ [29].

2.2.8. Моделирование процесса мацерации

Для интенсификации процесса мацерации, в частности повышения эффективности массопереноса, может быть использовано перемешивание. В настоящей работе разработана модель импеллера мешалки (рисунок 2.1), представленная в программном комплексе Ansys, обеспечивающая интенсификацию перемешивания за счёт формирования радиальных и осевых потоков, возникающих при вращении мешалки. Конструкция импеллера с загнутыми лопастями способствует механическому перемещению твёрдого альбеда от центра экстрактора к его периферии, что способствует более эффективному контакту фаз [18].

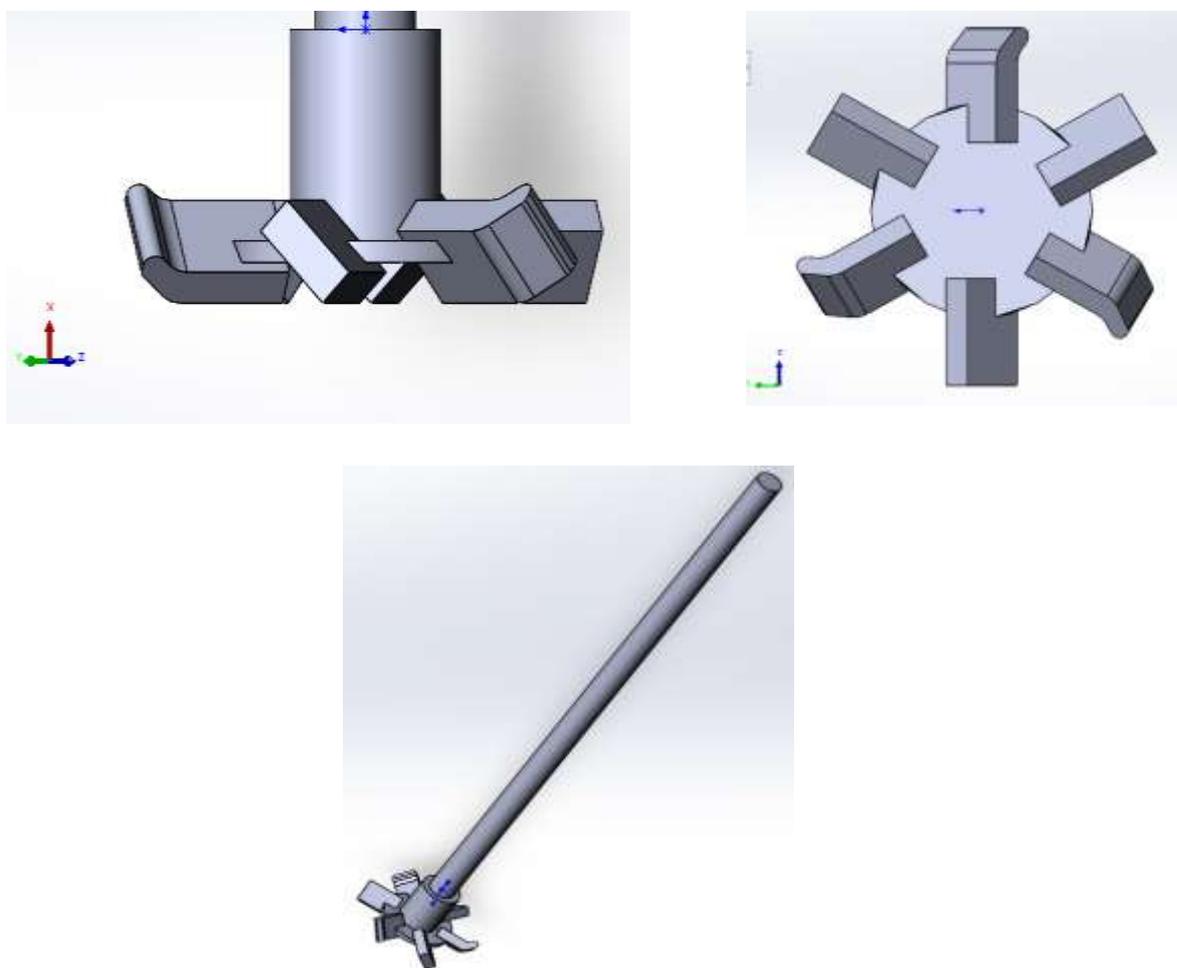


Рисунок 2.1. Авторская модель перемешивающего устройства

В исследовании была разработана CFD модель с использованием ANSYS Fluent 19.3 для расчёта гидродинамики потоков с целью моделирования распределения движения потоков с измельчённой кожурой апельсина в экстракционном аппарате. Для моделирования процесса использовалась двухфазная модель, основанная на гранулярной многофазной модели Эйлера, в сочетании со стандартной моделью турбулентности k-ε с учётом свойств рассеивания [31]. Для моделирования вращения мешалки применён метод MRF (Moving Reference Frame - подвижная система координат). Доказано, что такая модель позволяет с высокой точностью предсказывать турбулентные величины для потоков в аппаратах с мешалками [37].

2.2.9. Методика экстрагирования сырья методом мацерации

Экстракцию сырья методом мацерации осуществляли следующим образом: навеску измельчённого сырья (размер частиц 0,1–0,2 мм), взвешенную на лабораторных весах, загружали в ёмкостной аппарат. К сырью добавляли экстрагент и перемешивали при 200 об/мин с использованием мешалки оригинальной конструкции, разработанной на кафедре процессов и аппаратов химической технологии. Поддержание температуры экстракции (55 ± 5 °C) обеспечивали термостатированием аппарата с помощью водяной бани.

2.2.10. Методы анализ гесперидина и диосмина

Для анализа гесперидина и диосмина применяли следующие методы: ИК-спектроскопию, ЯМР, ВЭЖХ.

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.

Условия аналитической хроматографии представлены в таблице 2.1.: подвижная фаза А - 0,1 % об. ТФУ (трифторуксусная кислота) в сверхчистой H₂O; подвижная фаза В – 0,1 % об. ТФУ в ацетонитриле класса «для ВЭЖХ»,

скорость подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Чистоту сравнивали со стандартными рабочими образцами.

Таблица 2.1. Условия проведения ВЭЖХ

Состав подвижной фазы, %В	Время, мин.
5	0
5	5
100	45.75
100	50
5	60
5	65

Помимо ВЭЖХ, были получены NMR спектры углерода и водорода гесперидина и ИК-спектр субстанции диосмина на ИК-Фурье спектрометре SPECTRUM 3 (L1280127).

ИК-спектрометрию полученной субстанции проводили согласно ФС.2.1.0665 «Диосмин».

ГЛАВА 3. ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ К ЭКСТРАГИРОВАНИЮ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ

3.1. Изучение процесса сушки свежего растительного сырья

Сырье поступало с производства сокосодержащей продукции в виде «выжатых» половинок. В таком виде срок хранения сырья не превышает 24 часов при температуре 20 °С и 48 часов при температуре не выше 8 °С. Для сохранения целевого компонента в сырье необходимо проводить его сушку. Температурный режим сушки оказывает существенное влияние на качество высушенного сырья. Определение оптимальной температуры сушки кожуры апельсина является многофакторной задачей, зависящей от характеристик применяемого сушильного оборудования, условий окружающей среды, а также специфических требований к качеству и функциональным свойствам конечного продукта.

Повышенная температура сушки может привести к разложению биологически активных соединений, в том числе гесперидина, что приведёт к снижению выхода и эффективности при его экстракции. Кроме того, высокие температуры способствуют образованию продуктов термического разложения, проявляющихся как изменение цвета кожуры ("пригар"), что усложняет процессы очистки гесперидина.

Сушка при пониженных температурах будет приводить к значительному увеличению продолжительности процесса, что негативно скажется на экономической эффективности производства: увеличении энергопотребления и производственных затрат. Длительное удаление влаги из сырья также способствует активному развитию микроорганизмов, включая плесневые грибы, что приведёт к порче продукта.

Для изучения процесса сушки кожуры апельсина его предварительно измельчали – половины кожуры плода разрезались на куски размером от 1 до 2 см. Фракционный состав кожуры представлен в таблице 3.1

Таблица 3.1. Фракционный состав измельчённого 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

Сушку продукта осуществляли в конвективной сушилке. Такой тип сушилок является наиболее распространённым. Для сушки продукта использовали атмосферный воздух, непосредственно соприкасающийся с частицами растительного сырья. При этом происходит относительно равномерный нагрев частиц материала с различных сторон, отсутствует образование пригара. Пары влаги в процессе сушки удаляются вместе с сушильным агентом – воздухом. Механизм процесса сушки апельсиновых корок определяется их структурой и формой связи влаги с материалом. Апельсиновые корки являются достаточно пористым, обводнённым материалом, влага в котором содержится как в несвязанном виде – на поверхности самих корок, так и в связанном: осмотическая - удерживаемая осмотическими силами внутри клеток кожуры и адсорбционная – удерживаемая на поверхности и в капиллярах материала. Удаление свободной влаги, находящейся на поверхности кожуры апельсина, требует затрат энергии равных теплоте парообразования апельсинового сока (воды). Связанная влага требует для своего удаления значительно больших затрат энергии.

Исследование процесса конвективной сушилки проводили в камере, оснащённой датчиками температуры и массы, позволяющими получать в режиме реального времени информацию о температуре в сушильной камере и в слое сырья.

Для оценки массы загрузки сырья определяли влажность свежего сырья. Для определения влажности свежего растительного сырья аналитическую пробу кожуры апельсина разрезали до размера частиц не более 5 мм, брали 3 навески 4-5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г и сушили при температуре

130–135 °С до постоянной массы. Осуществляли взвешивание сыря. Влажность сыря в процентах вычисляли по формуле:

$$W = \frac{m_{\text{нач}} - m_{\text{кон}}}{m_{\text{нач}}}$$

где

W – влажность, %.

$m_{\text{нач}}$ – влажность сыря начальная;

$m_{\text{кон}}$ – влажность сыря конечная;

Расчётная влажность сыря составила $74,0 \pm 5,3$ %.

Для определения оптимальной температуры сушильного агента исследованы режимы сушки сыря в конвективной сушилке при различной температуре. Целевыми параметрами сушки является доля потемневших образцов в общей массе сыря и время сушки.

Результаты анализа представлены на рисунке 3.1.

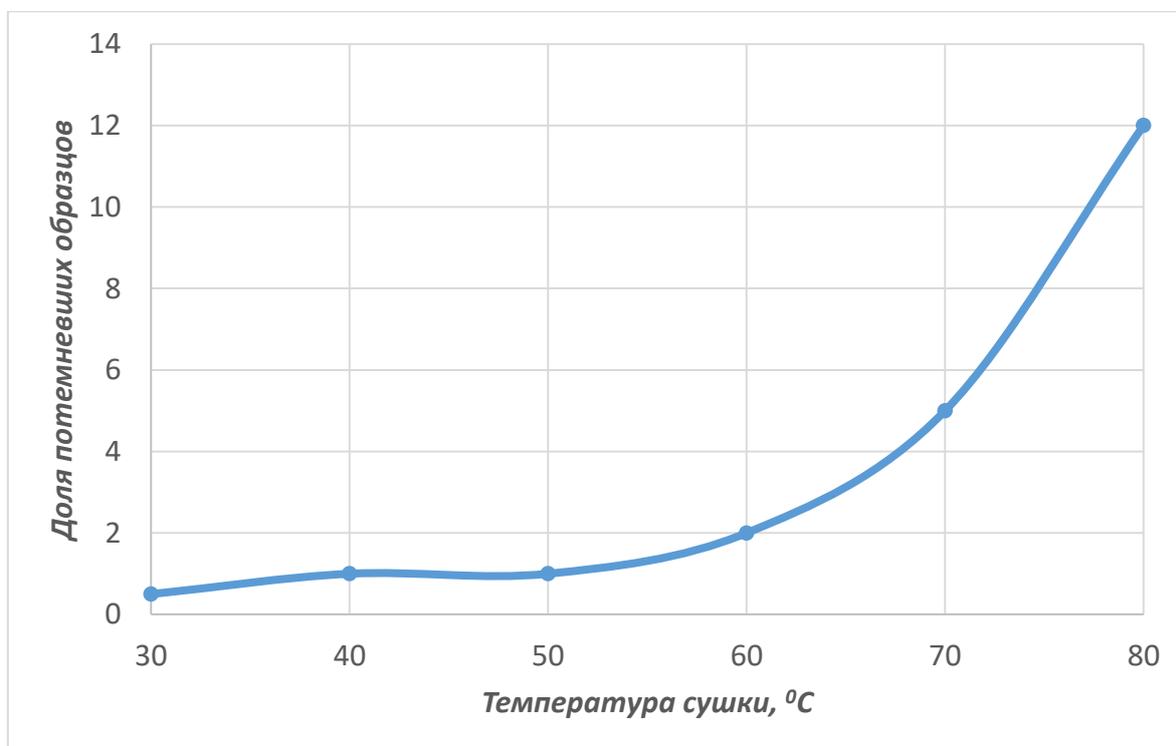


Рисунок 3.1. Зависимость качества сыря (доля потемневших образцов) от температуры сушки

Как следует из данных, оптимальной температурой сушки является

температура 55-60 °С.

Для исследования процесса сушки сырье загружали в конвективную сушилку на специальную пористую платформу, пропускающую атмосферный воздух, которая была соединена с датчиком массы, что позволило контролировать динамику уменьшения массы сырья в процессе сушки. Температуру сушильного агента устанавливали равной 60 ± 3 °С. Скорость подачи воздуха – 2-2,5 м/с.

Нормализованную влажность кожуры апельсина рассчитывали как отношение текущего влагосодержания к критическому влагосодержанию.

Нормализованную скорость сушки представляли как отношение текущей скорости сушки к скорости сушки в первый период (период постоянной скорости сушки). Данные по процессу сушки представлены на рисунке 3.2 и в таблице 3.2.

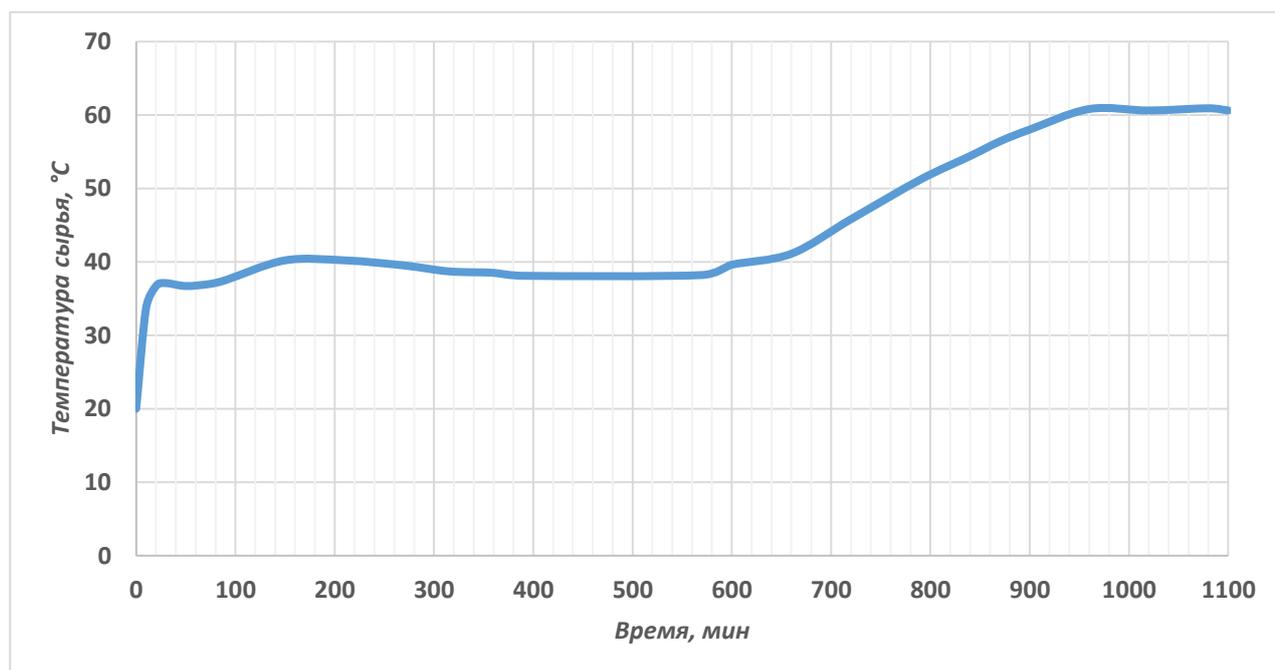


Рисунок 3.2. – Зависимость температуры в слое от времени сушки

График зависимости температуры в слое показал, что переход от первого периода сушки, характеризующего постоянной скоростью, ко второму происходит после 660 мин (11 часов).

Скорость сушки в первом периоде – постоянна, поэтому можно принять

среднюю скорость сушки в первом периоде (от 0 до 660 мин) равной 0,34 г/мин.

Таблица 3.2. Опытные и расчётные данные процесса сушки кожуры апельсина в конвективной сушилке

Время процесса, мин	Масса сырья*, г	Скорость сушки, г/мин*	Масса влаги, г.	Температура в сырье, °С.	Нормализованная скорость сушки	Нормализованная влажность сырья
0	372	0,33	272	20	1	
60	353	0,34	253	36,7	1	
120	332	0,35	232	37,5	1	
180	311	0,35	211	40,2	1	
240	290	0,35	190	39,8	1	
300	269	0,35	169	39,5	1	
360	248	0,34	148	38,5	1	
420	227	0,33	127	38,1	1	
480	208	0,31	108	38,2	1	
540	189	0,30	89	38,2	1	
600	173	0,29	73	39,6	1	1
660	154	0,31	54	41,1	0,903043035	0,726027397
720	139	0,26	39	45,8	0,762668704	0,547945205
780	126	0,21	26	51,2	0,616352602	0,342465753
840	117	0,16	17	54,4	0,464094729	0,246575342
900	110	0,10	10	58,0	0,305895085	0,123287671
960	108	0,05	8	60,8	0,141753671	0,059589041
1020	108	0	8	60,9		
1080	108	0	8	60,7		
1140	108	0	8	60,6		

* представлены данные регрессионной модели

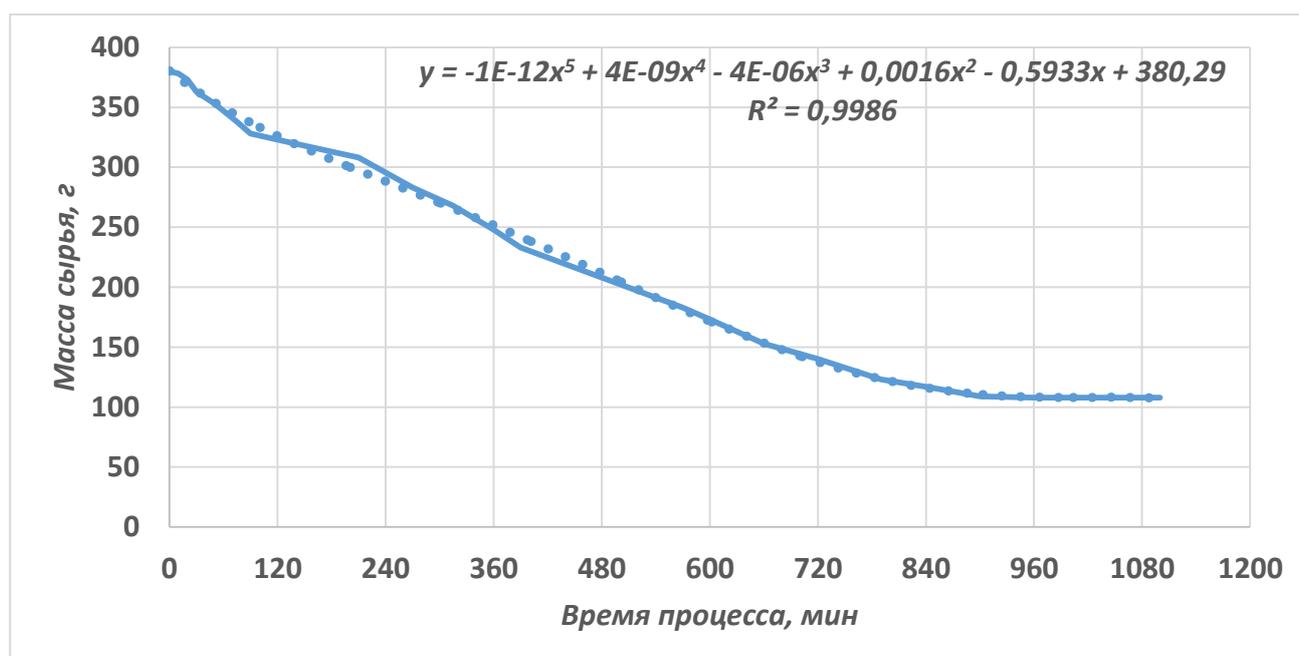


Рисунок 3.3. Кривая сушки кожуры апельсина (по данным наблюдений)

(сплошная линия), данным регрессионной модели (точечная линия))

Исходя из данных таблицы 3.2 критическое влагосодержание (содержание влаги в материале, при котором происходит изменение механизма сушки во время процесса сушки, отмечает конец «периода постоянной скорости сушки» и начало «периода падающей скорости сушки») примем равным 1,73, равновесную влажность (содержание влаги в материале, при котором он находится в равновесии с окружающей воздушной средой при данных температуре и относительной влажности) – 8 % (0,08), коэффициент теплопередачи - 75 Ватт/ м²*К, коэффициент массопередачи – 0,02 м/с. Необходимое время сушки до равновесного состояния составило 16 часов.

Для масштабирования процесса сушки и оценки энергозатрат выполняли построение модели сушки в программе Aspen Plus. Среди доступного на рынке программного обеспечения для моделирования, Aspen Plus является единственным симулятором, позволяющим моделировать процессы с твёрдыми веществами.

Aspen Plus делит твёрдые вещества на конвенциональные (стандартные) и неконвенциональные (нестандартные). Конвенциональные твёрдые вещества — это вещества с известной химической формулой, неконвенциональные нельзя описать химической формулой, а значит кожура апельсина будет относиться к неконвенциональным веществам. Для такого вещества без известной химической формулы в качестве типа компонента в списке компонентов используется "Nonconventional" (NC), подпоток NC SOLID. В качестве термодинамического метода расчёта свойств используем метод IDEAL, который подходит для моделирования процессов сушки при невысоких температурах и давлениях с участием твёрдых веществ, прост и требует меньше вычислительных ресурсов. В качестве класса потока используем модель MIXNCPSD, которая состоит из двух подпотоков: MIXED - содержит воздух и удаляемую из сырья воду и NCPSD - содержит неконвенциональные твёрдые вещества, кожуру апельсина с определённым распределением частиц по размерам.

Для кожуры апельсина используем общую модель энтальпии HCOALGEN. Эта модель включает различные корреляции для расчёта теплоёмкости, теплоты сгорания и теплоты образования, значения которых необходимы для расчёта тепловых процессов. Модель использует технический и элементный состав вещества и различные типы корреляций, такие как корреляция Бойе (Boie), корреляция Дюлонга (Dulong), корреляция Груммеля и Дэвиса (Grummel and Davis), корреляция Мотта и Спунера (Mott and Spooner) и корреляция IGT (Института газовых технологий).

Согласно данным, теплота сгорания кожуры апельсина равна 15,1 кДж/г. При настройке «HCOALGEN» при определении теплоты сгорания используем код «б» (пользовательский ввод теплоты сгорания) для данного моделирования. Для плотности используем модель «DNSTYGEN», которая требует наличия атрибута «GENANAL» [68]. Для использования модели требуется определить параметры модели «PROXANAL», «ULTANAL», «SULFANAL».

В параметр «PROXANAL» входят влажность (moisture), зола (ash, негорючий остаток после полного сжигания, летучие вещества (volatile matter, часть горючей массы, которая выделяется в виде газов и паров при нагревании без доступа воздуха при определённых стандартных условиях) и связанный углерод (fixed carbon). В «ULTANAL» вносятся данные по элементному анализу. Числовые данные по техническому и элементному анализу для кожуры апельсина представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Техническому и элементному анализу для кожуры апельсина

	Элементный анализ, масс. доля, %					Технический анализ, масс. доля, %		
	C	H	N	O*	S	Летучие вещества	Связанный углерод	Зола
Кожура апельсина	41,05	6,10	0,91	51,94	Не определялась	73,87	16,18	2,30
	42,40	5,80	0,60	51,20	Не определялась	62,00	35,00	3,00
	44,51	5,99	1,08	48,20	0,22	70,51	14,05	2,06
Среднее значение	42,65	5,96	0,86	50,45	0,22	68,79	21,74	2,45

Плотность кожуры апельсина в среднем равна 322 кг/м^3 . Однако для природных материалов, которым является кожура апельсина, плотность не является постоянной величиной. Поэтому, при определении плотности использовали модель DNSTYGEN (Density General - общая модель плотности или Density Generation - генерация плотности), связанную с атрибутом GENANAL. Программное обеспечение при таком подходе автоматически обращается к данным в GENANAL для выполнения расчёта по заложенной в модель DNSTYGEN формуле.

The screenshot displays the 'DRYER (Dryer) - Stream Results' window. It is divided into three main sections:

- Specifications:**
 - State variables: Substream name (NCPSD), Temperature (25 C), Pressure (1 bar), Total flow basis (Mass), Total flow rate (kg/hr).
 - Composition: Mass-Flow (kg/hr), Component (ORANGE), Value (10), Total (10).
- Component Attribute:**
 - Component ID (ORANGE), Attribute ID (ULTANAL).
 - Table of Element Values:

Element	Value
ASH	2,3
CARBON	42,6
HYDROGEN	6
NITROGEN	0,86
CHLORINE	0
SULFUR	0,22
OXYGEN	48,02
- Particle Size Distribution:**
 - PSD mesh ID (PSD), Units (mm), Edit PSD Mesh button.
 - Populate PSD using: User-specified values, A distribution function.
 - Distribution function: (empty field).
 - Table of PSD data:

Interval	Lower limit	Upper limit	Weight fraction	Cumulative weight fraction
1	1	5		
2	5	10	0,3	0,3
3	10	15	0,4	0,7
4	15	20	0,3	1
5	20	25	0	
6	25	30	0	
7	30	40	0	

Рисунок 3.4. Входные параметры кожуры апельсина на стадии сушки.

В качестве сушилки используем модуль «Dryer» (сушилка). Данный модуль предназначен для проектирования, анализа и оптимизации операции сушки в различных промышленных процессах. Он позволяет моделировать

различные типы сушильного оборудования, включая ленточные сушилки и сушилки с псевдоожиженным слоем, а также отслеживать изменения этих характеристик в процессе. Для описания процесса сушки кожуры апельсина используем расчётные нормализованные данные кривой сушки, что позволит с помощью инструментов анализа чувствительности рассчитать и оптимизировать технологические условия для процесса сушки: температуру и расход сушильного агента, время сушки и конечную влажность продукта.

Определим дополнительные параметры материала и процесса, необходимые для построения модели сушки: длину сушилки (1 час) и «время пребывания твёрдой фазы» (solid residence time) (1 час). В подменю «теплообмен» (Heat/Mass Transfer) зададим значения коэффициентов массопередачи ($0,02 \text{ м}\cdot\text{с}^{-1}$) и коэффициента теплопередачи ($75 \text{ Вт}\cdot\text{м}^{-2}\cdot\text{К}^{-1}$) и тепловых потерь на входе (10 кВт). На странице «кривая сушки» (Drying Curve) внесём информацию о кривой сушки, полученную в эксперименте, включая критическое влагосодержание и равновесное влагосодержание. Результаты расчёта представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Сводка результатов сушки кожуры апельсина в сушилке конвективного типа

Наименование показателя, ед. изм.	Расчётное значение
Расчётное время пребывания твёрдых частиц, ч	1
Расчётное критическое влагосодержание (в пересчёте на сухое вещество)	1,73
Расчётное равновесное влагосодержание (в пересчёте на сухое вещество)	0,08
Расчётное влагосодержание твёрдых частиц на входе (в пересчёте на сухое вещество)	2,86100386
Расчётное влагосодержание твёрдых частиц на выходе (в пересчёте на сухое вещество)	0,08
Расчётная общая скорость испарения, кг/ч	7,2028
Расчётное влагосодержание пара на входе (в пересчёте на сухой газ/пар)	0,002004008
Расчётное влагосодержание пара на выходе (в пересчёте на сухой газ/пар)	0,00801837

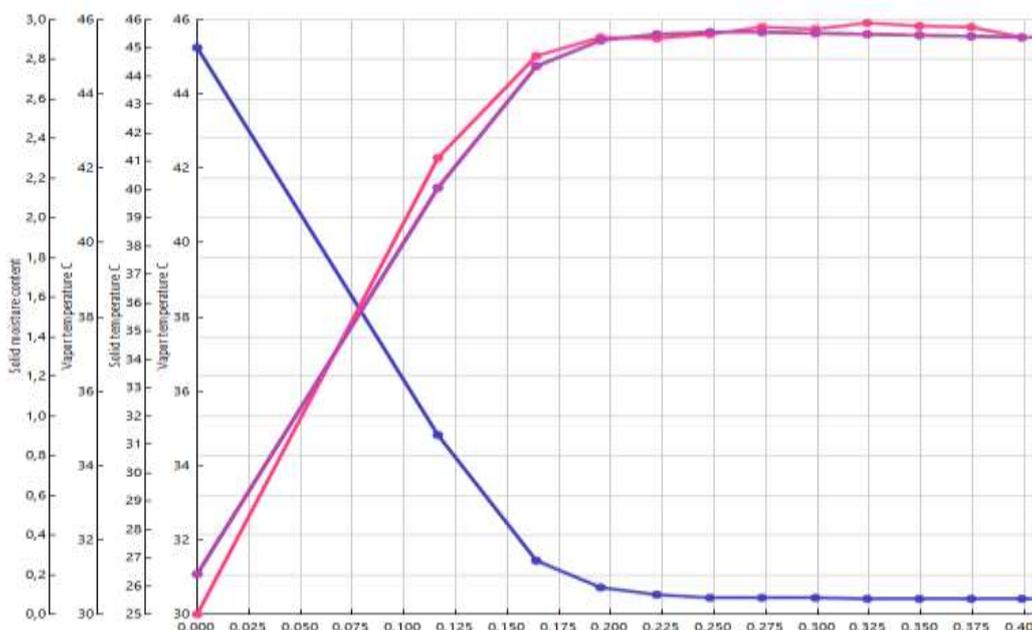


Рисунок 3.5. Зависимость влагосодержания, температуры кожуры апельсина и температуры выходящего воздуха от длины сушилки.

Исходя из данных графика, равновесное влагосодержание в сырье достигается через 0,25 м. С учётом первоначально выставленного времени нахождения сырья в сушилке равном 2 часам, длине сушилке равной 1 м и расхода сушильного агента равного 1200 кг/час, необходимое количество воздуха для сушки материала до влагосодержания 8 % составит около 600 кг воздуха с массовым влагосодержанием 0,002 (по влажному воздуху).

Для валидации полученной модели провели сушку 10 кг кожуры апельсина в полочной сушилке конвективного типа. Параметры процесса приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. 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 °С)	1,060
Расход воздуха, кг/час	57,24
Температура входящего воздуха, °С	60,0
Масса сырья, кг	10,0
Время сушки, час	14-16
Влагосодержание сырья, %	7,6-8,0

Результаты сушки согласуются с полученными по модели расчётами: за 15 часов сушки потрачено $15 \times 57,24 = 858$ кг воздуха, что близко к количеству воздуха, полученному по расчётной модели.

Провели анализ чувствительности (таблица 3.6.) 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). В рамках анализа чувствительности произвели оценку влияния количества подаваемого воздуха на конечную влажность продукта.

Таблица 3.6. 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	250,00	25,00	67,53
10,00	287,50	28,75	63,46
10,00	325,00	32,50	59,10
10,00	362,50	36,25	53,65
10,00	400,00	40,00	47,33
10,00	437,50	43,75	40,38
10,00	475,00	47,50	33,19
10,00	512,50	51,25	26,31
10,00	550,00	55,00	19,99
10,00	587,50	58,75	15,30
10,00	598,80	59,88	14,29
10,00	625,00	62,50	12,19
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
10,00	887,50	88,75	7,85
10,00	925,00	92,50	7,66
10,00	962,50	96,25	7,66
10,00	1000,00	100,00	7,57

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

3.2. Анализ высушенного растительного сырья

Эффективность извлечения гесперидина во многом определяется стадией подготовки сырья к процессу экстракции, в частности степенью измельчения. Размер частиц влияет на кинетику и полноту экстракции, а также на технологичность последующих стадий процесса, прежде всего отделения осадка от извлечения методом фильтрации.

На основании обзора литературы и полученных экспериментальных данных, для эффективной экстракции гесперидина из кожуры апельсина рекомендуется следующий диапазон размеров частиц: от 0.2 мм до 2.0 мм (200–2000 мкм).

Мелкая фракция (0.2–0.5 мм) обеспечивает максимальную площадь поверхности и минимальный диффузионный путь, что теоретически приводит к наиболее быстрой и полной экстракции. Однако, получение такой фракции требует значительных энергозатрат на измельчение, а отделение твёрдых частиц от жидкости после окончания процесса затруднительно, так как плотный мелкий осадок препятствует прохождению растворителя через слой сырья. При этом использование такой фракции приводит к чрезмерному извлечению балластных веществ из кожуры апельсина, что при выделении индивидуального вещества не рекомендуется, так как увеличивает количество стадий очистки.

Поэтому наиболее удобной фракцией для извлечения гесперидина является фракция 0.5–1.0 мм. При использовании такой фракции наблюдается высокая скорость экстрагирования веществ из сырья в экстрагент и удовлетворительная скорость фильтрации. С учётом применения в дальнейшем

для экстракции модификации аппарата типа «Соклет» (статического метода экстракции), предпочтителен выбор такой степени измельчения сырья.

Измельчение сырья проводили на автоматическом измельчителе, далее были определены: фракционный состав, насыпная плотность (насыпная масса) и другие показатели качества сырья.

Оценка фракционного состава проводилась в соответствии с ГФ XV изд. – ОФС.1.1.0015.15 «Ситовый анализ». Результаты представлены в табл.3.7.

Таблица 3.7. Фракционный состав измельчённого сырья

Размер фракции, мм	Содержание, %
3 - 5	0,72
2 - 3	12,51
1 - 2	17,90
0,5 - 1,0	68,87

Таким образом, наибольшую долю в составе ЛРС составляет сырье с предпочтительным размером частиц 0,5–1,0 мм.

Полные результаты товароведческого анализа измельчённого и высушенного сырья - кожуры апельсина представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8. – Основные числовые показатели кожуры апельсина

Наименование показателя	Образец ЛРС	Нормативные требования ГФ XV
Цвет	Желтый, бледно-желтый	-
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	-

Наименование показателя	Образец ЛРС	Нормативные требования ГФ XV
Содержание экстрактивных веществ, %	17,2±2,21	-

Определение насыпной плотности (насыпной массы) проводили в соответствии с ГФ XV изд. Насыпная плотность до уплотнения составила 0,44 г/мл. Коэффициент прессуемости - 3,93.

Проводили оценку качества сырья по наличию БАВ флавоноидной природы. Качественные реакции показали присутствие флавоноидов, а именно флавоноидов, содержащих в положении (C₃, C₅) (ОН-) группу. С раствором аммиака характерно оранжевое окрашивание, характерное для групп флавоноидов, таких как флавоны, флавонолы, флаваноны и флаванололы.

Исходные условия и результаты качественных реакций представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9. Результаты качественных реакций на флавоноиды

№ опыта	Качественная реакция	Результаты реакции	Заключение о наличии группы БАВ флавоноидной природы
1	С алюминия хлоридом 2 %	Лимонно-жёлтое окрашивание	Флавоноиды, содержащие в положении (C ₃ , C ₅) ОН- группу
2	С раствором аммиака 10 %	Оранжевое окрашивание	Флавоны, флавонолы, флаваноны и флаванололы

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчёте на гесперидин и содержание гесперицина в сырье проводили методом спектрофотометрии. Результаты количественного определения суммы флавоноидов в кожуре апельсина в пересчёте на гесперидин представлены в таблице 3.10.

Таблиц 3.10. Результаты количественного определения суммы флавоноидов

№ опыта	Содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин, масс. доля, % по отношению к массе сырья	Содержание гесперицина, масс. доля, % по отношению к массе сырья
1	3,19	1,38
2	3,31	1,37
3	3,09	1,31

№ опыта	Содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин, масс. доля, % по отношению к массе сырья	Содержание гесперидина, масс. доля, % по отношению к массе сырья
4	3,12	1,47
5	3,27	1,36
Среднее	3,20	1,37
СКО	0,09	0,06

Содержание флавоноидов в кожуре апельсина в пересчёте на гесперидин составляет $3,20 \pm 0,09$ %, содержание гесперидина - $1,37 \pm 0,06$ %. Содержание гесперидина в общей массе флавоноидов около 40 %.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И ОЧИСТКИ ГЕСПЕРИДИНА

4.1. Прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях

Для организации процесса проведения стадии экстрагирования и очистки гесперидина из сырья необходимо подобрать растворители с различной растворимостью в них гесперидина. Для экстракции необходимо использовать растворители, обеспечивающее наилучшее растворение целевого соединения, для очистки – системы растворителей с различной растворяющей способностью.

Обзор литературы показывает, что данных по растворимости гесперидина в органических растворителях недостаточно, а те данные, которые имеются, носят противоречивый характер. Имеется небольшой набор данных по растворимости в воде, некоторых спиртах и ряде других органических растворителях.

Экспериментальные исследования по оценке растворимости занимают много времени и требуют больших финансовых вложений, ввиду использования в таких опытах очищенных субстанций веществ. Поэтому целесообразным представляется использовать прогностическую термодинамическую модель, с помощью которой можно теоретически проводить оценку растворимости активных веществ в растворителях.

В работе для оценки растворимости предложено использовать модель Nonrandom, Two-Liquid Segment Activity Coefficient (NRTL-SAC) [10].

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. Это преимущество имеет особое значение для изучения растворимости гесперидина, у которого молекула имеет большое число функциональных групп и разветвлённую молекулярную структуру. Недостатком модели NRTL-

SAC является необходимость надёжного набора экспериментальных данных о растворимости изучаемого вещества, а также невысокая точность построения зависимости растворимости от температуры, так как коэффициент активности не учитывает изменение температуры. Поэтому при определении параметров модели NRTL-SAC целесообразно регрессировать экспериментальные данные при той температуре, для которой будет выполняться прогнозирование.

Для оценки растворимости использовали специализированное программное обеспечение Aspen Solubility Modeler v. 14.

Данные о точке плавления гесперидина (температуру и теплоту плавления) регрессировали из экспериментальных данных. Необходимое минимальное количество начальных экспериментальных данных для оценки растворимости равно шести.

Начальный набор экспериментальных данных растворимости гесперидина при 298 К представлен в таблице 4.1. Для получения параметров X , Y^- , Y^+ , Z гесперидина и построения модели NRTL-SAC в список растворителей для регрессии включены данные о растворимости гесперидина в растворителях, близких к эталонным, т.е. растворитель преимущественно характеризуется только одним сегментным параметром. К таким растворителям можно отнести гидрофобно-полярный ацетон (характеризуется Y^+), гидрофобно-полярный бензол (характеризуется X), полярный диметилсульфоксид (ДМСО) (характеризуется Y^-) и воду (характеризуется Z). Для построения модели также вводили данные по растворимости гесперидина в спиртах (спирт этиловый, изопропиловый, пропиленгликоль). На основе построенной модели NRTL-SAC спрогнозирована растворимость гесперидина в различных растворителях, которые используются в фармацевтической промышленности в технологии экстракции БАВ (рисунок 4.1.)

NRTL-SAC Parameter Regression For Pure Solvent System

Step 1. Open Aspen Properties File
 C:\Users\kosty\Documents\Аспирантура\Растворимость Гесперидина\NRTL-SAC\NRTL-SAC_130_Solvents

Step 2. Define Drug

Name	MW (Kg/Kgmole)	Melting Point (K)	Enthalpy of Fusion (KJ/Kmole)	Entropy of Fusion (JK/mole-K)
HESP	610.56	533.15	105202	197321.5793

Either the entropy or the enthalpy can be used here. If both are entered the entropy will be used.

Step 3. Enter NRTL-SAC Model Parameters for Drug
 (For parameter regression, go to Step 4)

Parameter X	Parameter Y-	Parameter Y+	Parameter Z	Ksp A	Ksp B	Ksp C
1	1	1	0	23.73250978	-12652.98759	0

The values of Ksp A and Ksp B can be either calculated by the program or designated by the user.
 Default value of Ksp C is 0, which can be overridden by the user

Step 4. Perform Data Regression to Compute Model Parameters
 (At least four data points are required)

Parameter X	Parameter Y-	Parameter Y+	Parameter Z	Ksp A	Ksp B	Ksp C
REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	EXCLUDE

Solvents: Temp (Exp) Solubility (Exp.) Std-Dev Data to Regress

Pure Solvent Solvent List

Parameter X	Parameter Y-	Parameter Y+	Parameter Z	Ksp A	Ksp B	Ksp C	Data Regression Results							
REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	REGRESS	EXCLUDE								
Solvents	Temp (Exp) (C)	Solubility (Exp.) (g drug/g solvents)	Std-Dev Solubility (%)	Data to Regress	Temp (Est.) (C)	Solubility (Est.) (g drug/g solvents)	Std-Dev	Value	Std-Dev	RMSE	R ²	RMSE (Log)	R ² (Log)	HMSE
ETHANOL	25	0.000457	40	Yes	24.90581	0.021178497	2.58	Parameter X	0.448701313	0.03699883				
WATER	25	0.0000498	80	Yes	24.9985	6.23047E-06	1.25	Parameter Y-	2.84052094	0.0978263				
ISOPROPYL-ALCO.	25	0.000155	40	Yes	25.0256	7.48180E-05	0.48	Parameter Z	2.66533922	0.1539834				
PROPANE-1,2-DIOL	25	0.0043	30	Yes	25.01872	0.023159491	0.73	Ksp A	153.814078	84.503160				
DIMETHYL SULFO	25	0.00485	40	Yes	24.99643	0.025052623	1.11	Ksp B	-50200	20397.861				
1,1-DIMETHYL-2-PYRROLIDONE	25	0.00318	60	No	25.02821	0.056687033	0.27	Ksp C	0	0				
ACETONE	25	0.000038	30	Yes	24.99729	0.66221E-05	1.04	SSQ	10.4480023					
BENZENE	25	1.14E-11	80	Yes	24.99801	1.7758E-11	1.12	R ²	0.921347532					
1-PROPANOL				Yes				R ² (Log)	0.994331379					
1-BUTANOL				Yes				HMSE	0.000545185					
TETRAETHYLENE				Yes				RMSE (Log)	0.207541812					
1-PROPANOL				No				Experimental vs. Calculated						
1-OCTANOL				No										
ETHYL ACETATE				No										
1-HEPTANE				No										

Рисунок 4.1. Окно ввода данных и результатов расчёта программы Aspen Solubility Modeler

Полученные значения растворяющей способности различных растворителей представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. 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	-	$5,68 \times 10^{-7}$
Эфир диэтиловый	-	$1,87 \times 10^{-5}$
Дихлорметан	-	$3,57 \times 10^{-5}$

Растворитель	Исходные данные. Растворимость, г/л.	Прогнозные данные. Растворимость, г/л
Этилацетат	-	$2,15 \times 10^{-4}$
Вода	$4,98 \times 10^{-3}$	$6,21 \times 10^{-3}$
Ацетон	$5,00 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-2}$
Спирт изопропиловый	0,122	$5,77 \times 10^{-2}$
Спирт бутиловый	-	0,180
Спирт пропиловый	-	0,255
ДМФА	-	0,810
Спирт этиловый	0,361	0,944
Спирт метиловый	-	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, ДМФА и концентрированных спиртах. Исходные данные и прогнозные значения по низкой растворимости гесперидина в воде позволяют также прогнозировать его невысокую растворимость в спиртоводных смесях.

Спирты часто используются в качестве растворителей для экстракции. Спрогнозированная растворимость гесперидина в спиртах уменьшается в ряду: метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый, изопропиловый.

Для валидации модели и её параметров, внесённых в программу Aspen Solubility Modeler v.14, а также оценке правильности полученных результатов по растворимости гесперидина в растворителях проведён ряд практических опытов по экстракции сырья спиртами (метиловый, этиловый, изопропиловый) и измерена концентрация гесперидина в полученных извлечениях. Параметры

экстрагирования: температура 50 °С, гидромодуль 1:5, время – 3 часа. Результаты представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Концентрация гесперидина в извлечениях (опытные данные)

Экстрагент	Концентрация гесперидина в извлечении, г/л
Спирт метиловый	1,23±0,08
Спирт этиловый	1,02±0,02
Спирт пропиловый	0,15±0,01

Результаты исследования показали, что концентрация гесперидина в полученных экстрактах коррелирует с теоретически полученными значениями растворимости.

Для проведения экстракции гесперидина наиболее перспективны спирт метиловый, и спирт этиловый, поскольку для них величина спрогнозированной растворяющей способности значительно выше, чем у остальных спиртов. Однако, хотя спирт метиловый и показал наибольшую растворяющую способность по гесперидину, его использование носит ограниченный характер из-за высокой токсичности и проблем с безопасностью: спирт метиловый ядовит при попадании внутрь, вдыхании паров и при всасывании через кожу. Регулирующие органы (например, FDA, EMA) также имеют строгие ограничения на содержание спирта метилового в конечной продукции. Работа со спиртом метиловым требует строгих мер безопасности для персонала, включая использование средств индивидуальной защиты (спецодежда, перчатки, респираторы), хорошую вентиляцию и системы контроля воздуха; требуется специальное взрывозащищённое оборудование, и соблюдение строгих правил пожарной безопасности, что увеличивает капитальные и операционные затраты.

Спирт этиловый является гораздо более безопасным растворителем. Он менее токсичен, его пары менее вредны, и он часто является эффективным растворителем для многих тех же активных веществ, что и спирт метиловый. Для пищевой и фармацевтической промышленности спирт этиловый – более предпочтительный выбор, чем спирт метиловый.

Для проверки предположения о том, что при добавлении воды к спиртам, в частности спирту этиловому, 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 4.3 и на графике 4.2.

Таблица 4.3. Параметры процесса экстрагирования

Параметры, ед. изм.	Значение
Время, час	5
Гидромодуль	1:10
Способ экстрагирования	Мацерация
Тип мешалки	Лопастная (6 лопастей)
Скорость вращения мешалки, об/мин	200
Температура, °С	55±5

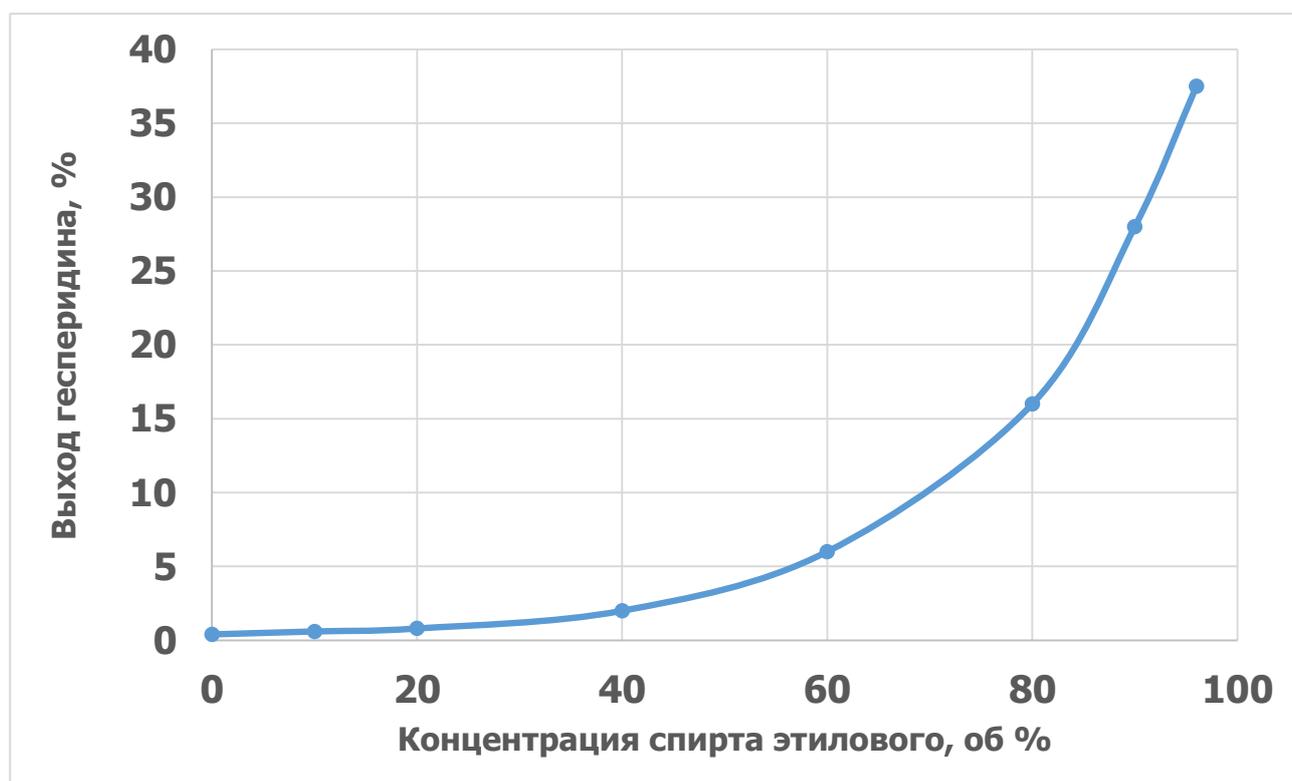


Рисунок 4.2. Зависимость выхода гесперидина от концентрации этилового спирта

По результатам исследования установлено, что этиловый спирт с концентрацией 96 % (об.) обладает наилучшей экстрагирующей способностью

по отношению к гесперидину. Для дальнейшей его экстракции из растительного сырья будет использован спирт с данной концентрацией.

4.2. Разработка оригинальной конструкции перемешивающего устройства

Предварительные опыты по экстрагированию кожуры апельсина показали необходимость интенсификации процесса экстракции.

Кожура апельсина является неоднородным сырьём, в связи с чем, наблюдается наличие застойных зон в экстракционном аппарате и недостаточная гомогенизация кожуры по объёму аппарата.

Однако простое увеличение скорости перемешивания не представляется оптимальным вариантом, так как при её увеличении одновременно происходит и увеличение примесей в экстракте за счёт активного разрушения клеточных стенок в процессе быстрого перемешивания.

В связи с этим предложена разработка оригинальной конструкции перемешивающего устройства для экстрагирования гесперидина из кожуры апельсина для повышения эффективности экстракции: увеличения выхода гесперидина за счёт более интенсивного и равномерного контакта между спиртом этиловым и растительным сырьём. Это также должно привести к сокращению времени экстракции за счёт ускорения процесса массопереноса, позволяя извлечь необходимое количество активного вещества за меньшее время.

При разработке импеллера необходимо учесть, что его конструкция должна способствовать уменьшению его износа и быть простой в обслуживании. Оригинальная конструкция должна быть надёжной, долговечной и простой в очистке и обслуживании, способствовать простоте масштабируемости процесса.

Для моделирования процесса перемешивания использовали программу ANSYS, модель MRF - стационарное приближение, в котором отдельные зоны движутся с разными скоростями вращения и/или поступательного движения.

Течение в каждой зоне подвижной ячейки решается с использованием уравнений подвижной системы отсчёта [31].

На первом этапе разработки оригинальной конструкции импеллера для интенсификации было построение модели перемешивания стандартной пропеллерной мешалки. Геометрию создали с помощью стандартной программы CAD и импортировали данные, сгенерированные такой программой, в пакет CFD. В результате получили геометрическую модель мешалки и областей процесса перемешивания, представленных на рисунке 4.3., в таблице 4.4. представлены параметры оборудования.

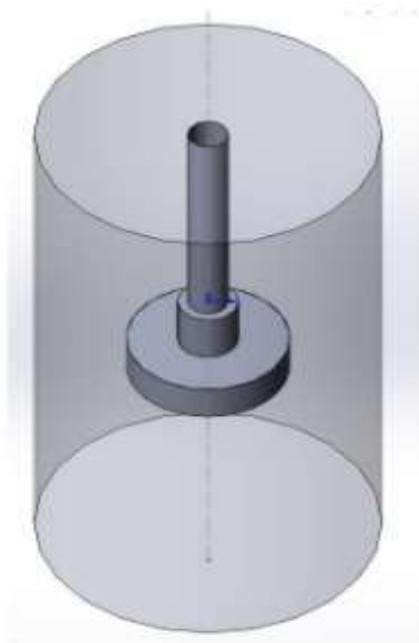


Рисунок 4.3. Геометрическая модель аппарата с мешалкой

Таблица 4.4. Параметры оборудования

Параметры	Размеры, мм
Диаметр аппарата	150
Высота жидкости	216
Диаметр мешалки	38
Расстояние от дна аппарата до мешалки	100
Диаметр диска мешалки	22

Высота лопасти мешалки	6
Ширина лопасти	15
Толщина диска мешалки	1

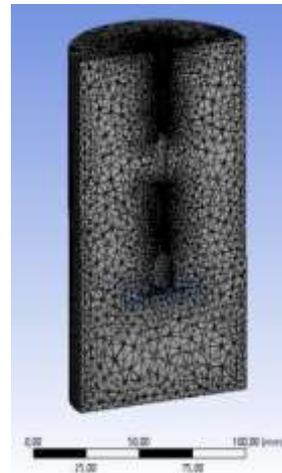
Следующим этапом работы явилось наложение расчётной сетки на выполненную геометрическую модель. Построение сетки осуществляли методом «Tetrahedrons» на основе подхода «Patch Conforming», который позволяет генерировать сетку с элементами, имеющими форму мелких тетраэдров. «Разбивали» модель на составляющие, осуществляли построение тетраэдров в объёме модели.

Указывали граничные условия для модели. Обозначали объёмы, занимаемые жидкостью и части аппарата и мешалки.

Сетка после генерации представлена на рисунках 4.4. и 4.5., укрупнённый вид сетки вблизи лопастей мешалки представлен на рисунке 4.6. Сетка является приемлемой и подходит для дальнейших расчётов.



Рисунок 4.4. Сетка на поверхности



4.5. Сетка в разрезе

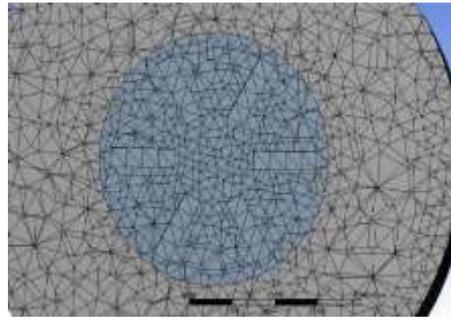
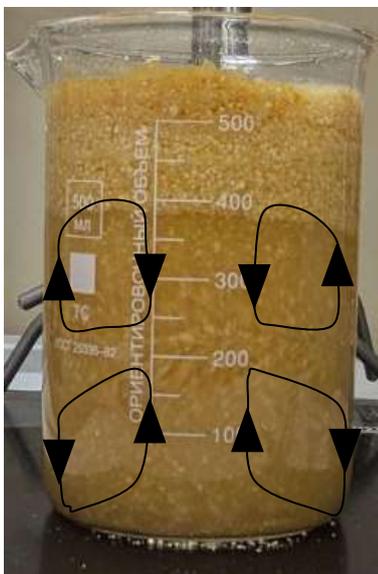


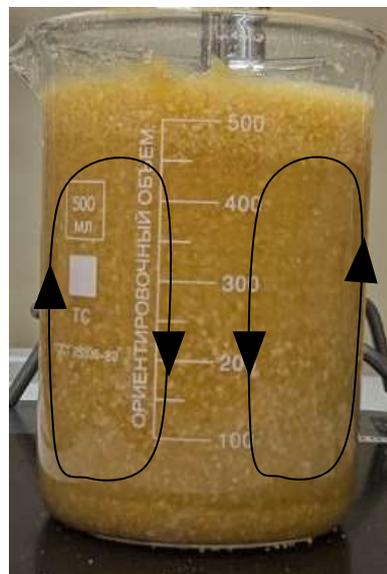
Рисунок 4.6. Сетка в зоне вращения мешалки

При анализе движения частиц сырья в процессе экстракции в жидкой среде выявлено, что турбинная и пропеллерная мешалки не в полной мере 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.

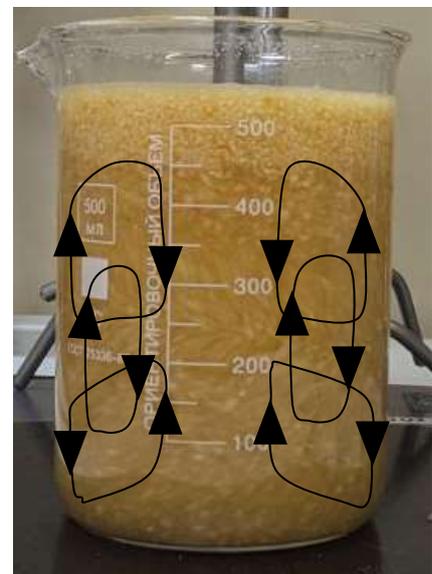
При использовании пропеллерной мешалки наблюдается плохое перемешивание сырья на дне стакана (показано на рисунке 4.7).



Стандартная модель турбинной мешалки



Стандартная модель пропеллерной мешалки



Разработанная конструкция мешалки

Рисунок 4.7. Перемешивание сырья при различных конструкциях мешалок

Изменяли угол наклона лопастей для оценки изменения скорости потока и давления жидкости по высоте аппарата. На рисунке 4.8. представлены

геометрические модели с углами наклона лопастей в 90° , 60° , 45° и 30° . Изучили параметры движения жидкости при использовании таких импеллеров и произвели оценку работы модели с целью оценки ее адекватности - соответствия теоретически полученных результатов практически наблюдаемым.

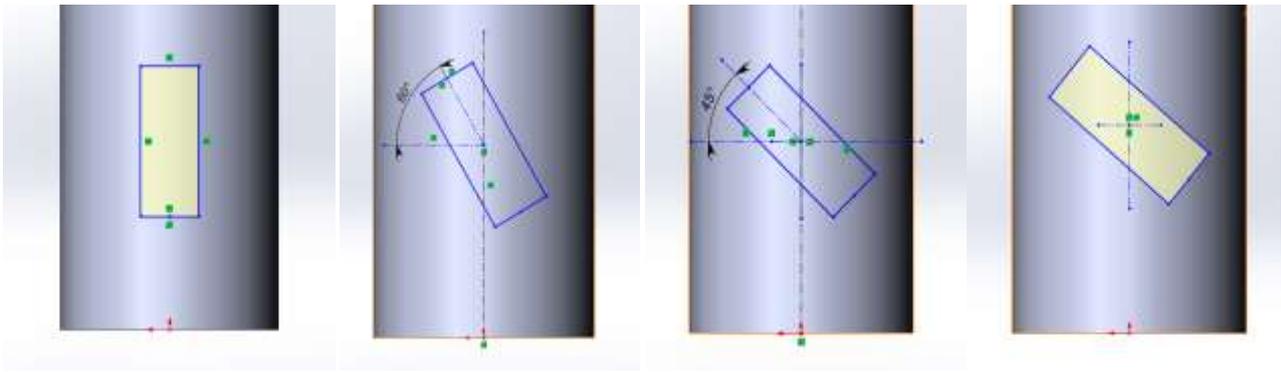
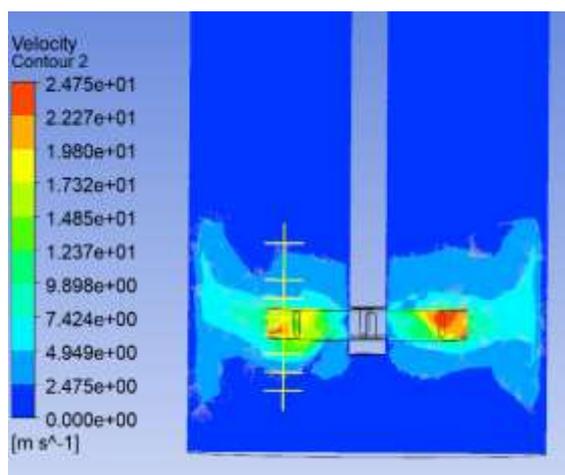
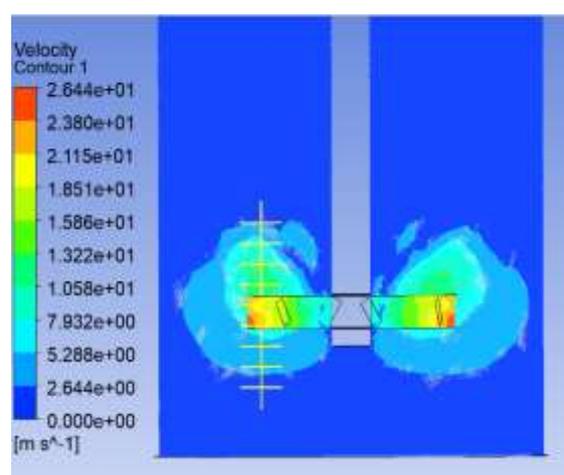
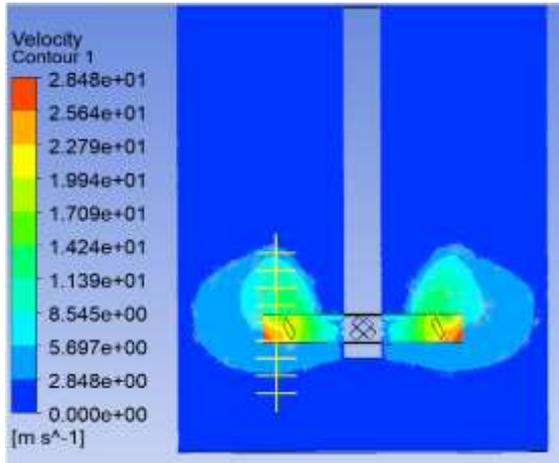
Угол наклона 90° Угол наклона
 60° Угол наклона
 45° Угол наклона
 30°

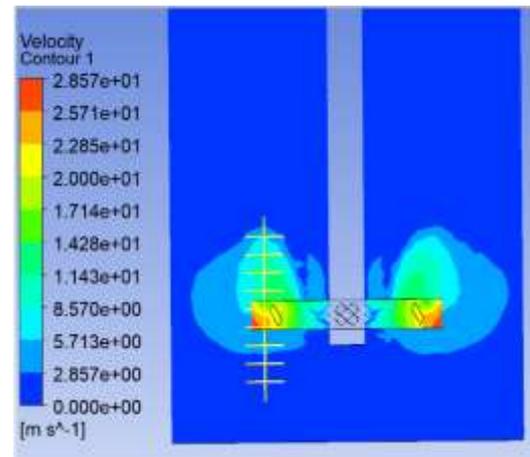
Рисунок 4.8. Модели мешалок с разными углами наклона лопастей

Оценивали скорости потоков и давления жидкостей по высоте аппарата. С этой целью выполнили построение вертикальной плоскости, делящей модель пополам, на которую проецировали контур скорости потоков и давления, а также изучили скорость движения жидкости на удалении от центра сосуда.

а) Угол наклона 90° б) Угол наклона 60°

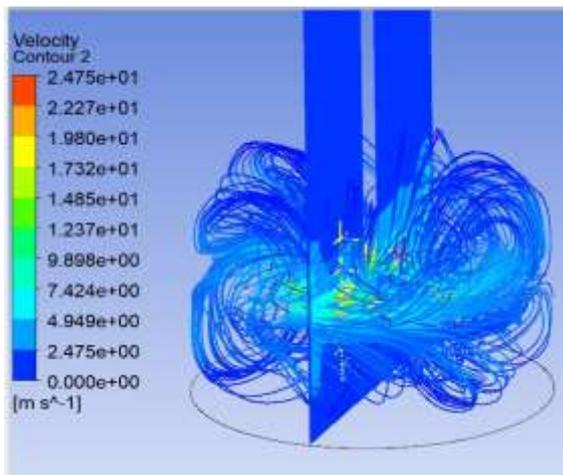


с) Угол наклона 45°С

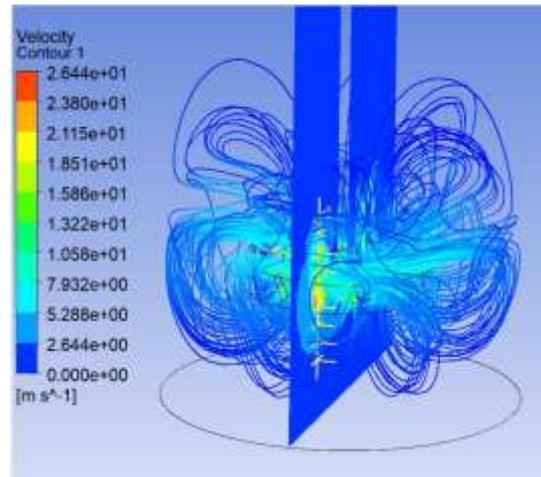


d) Угол наклона 30°С

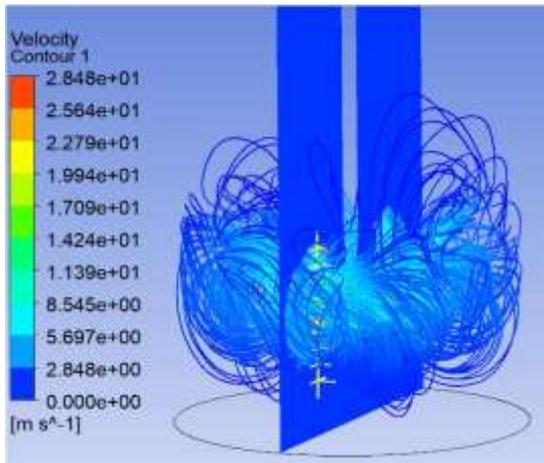
Рисунок 4.9. Контур скорости моделей процесса перемешивания при разных углах наклона лопастей с точками



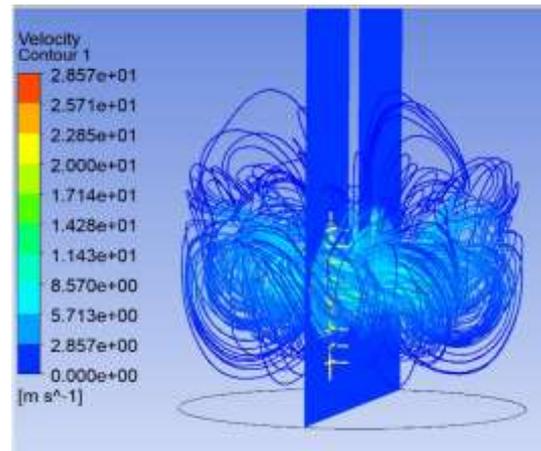
a) Угол наклона 90°С



b) Угол наклона 60°С



с) Угол наклона 45°С



d) Угол наклона 30°С

Рисунок 4.10. Векторы скоростей потоков моделей процесса перемешивания при разных углах наклона лопастей с точками

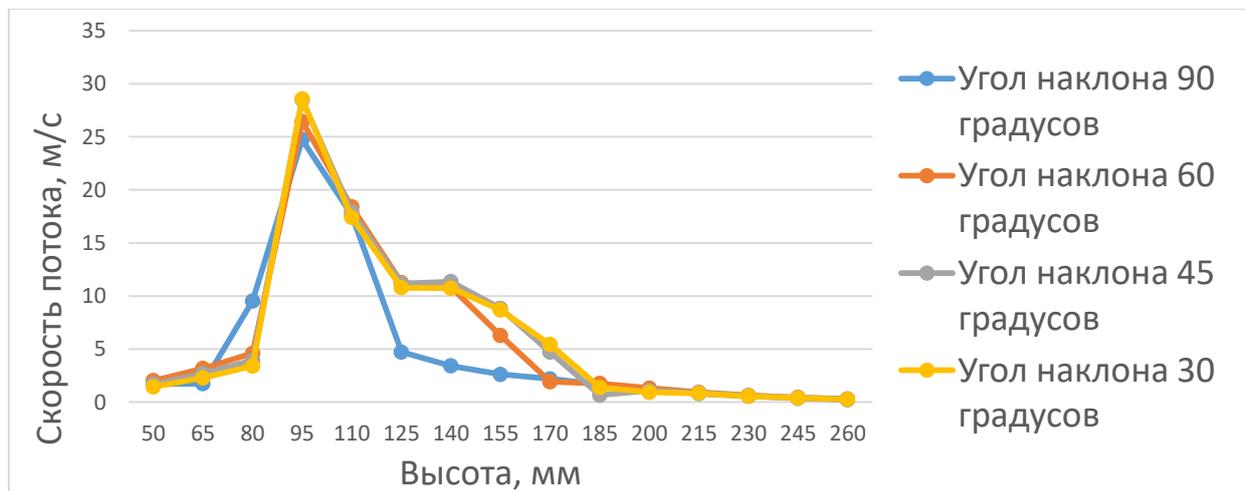


Рисунок 4.11. График скорости потока (м/с) от высоты (мм)

Исходя из данных рис. 4.9, рис. 4.10 и рис. 4.11 следует, что при уменьшении угла наклона импеллеров происходит увеличение максимальной скорости потока. Максимальная скорость потока достигает при угле 45 градусов. Также возникает «закручивание» потока жидкости при углах, отличных от 90 градусов. Наиболее сильное «закручивание» потока отмечено при углах наклона от 45 градусов до 30 градусов.

Произведена оценка максимальных значений давления в полученных моделях. Наибольшее абсолютное давление наблюдается при угле наклона лопастей 45 градусов.

В дополнение к варьированию угла наклона, для увеличения силы закручивания потока была проведена модификация концов лопастей. Это привело к созданию ряда новых конструкций мешалок. Исследования проводились в двухфазной системе спирт этиловый - вода с сохранением прочих условий процесса. Типовая и модифицированные модели представлены на рисунке 4.12.

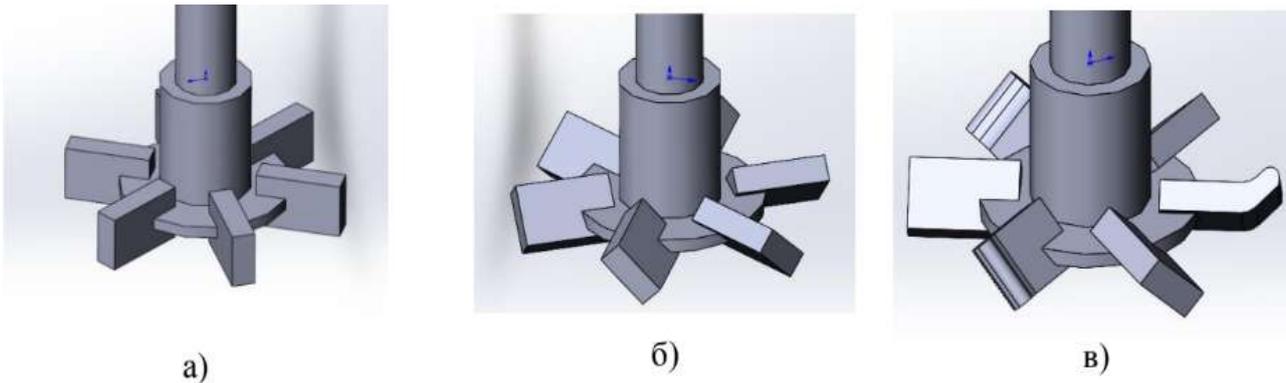
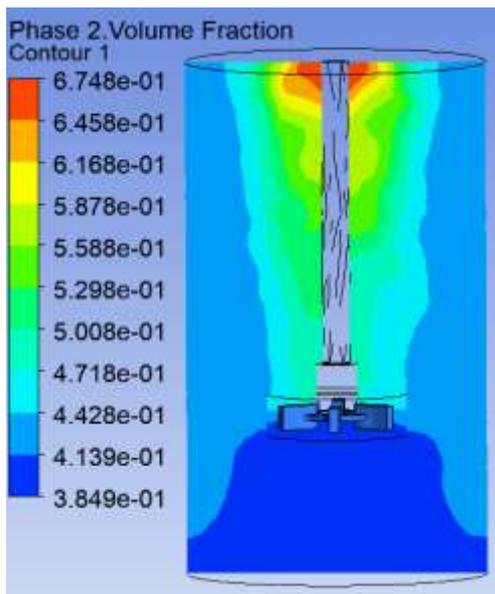
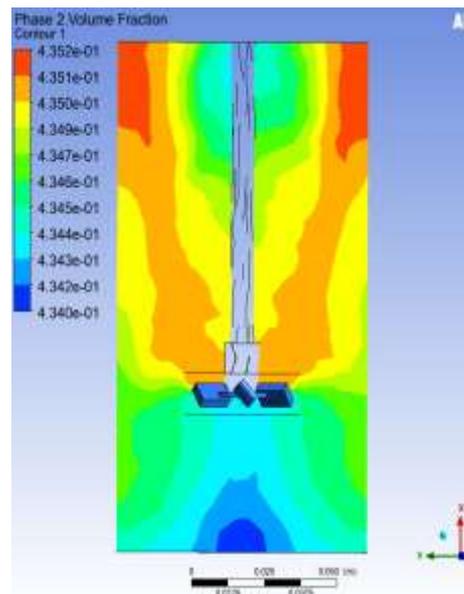


Рисунок 4.12. Различные конструкции мешалок: а) стандартная модель турбинной мешалки, б) наклон лопастей в 45° , в) чередование наклонных лопастей в 45° и наклонных лопастей с загибом.

В ходе расчётов получены контуры распределения мольных соотношений между водой и спиртом.



а)



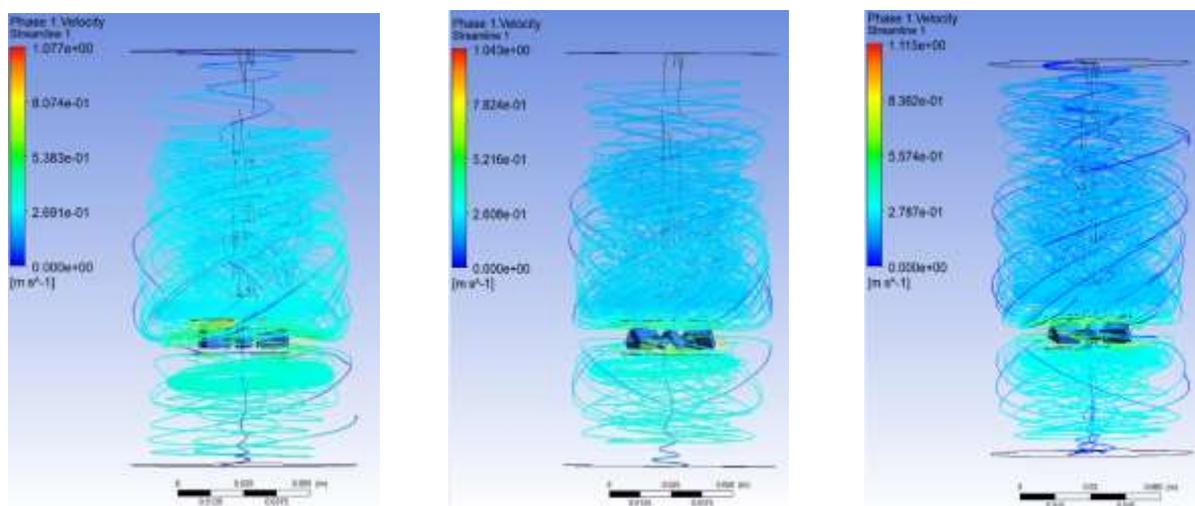
б)

Рисунок 4.13. Контур распределения мольной доли спирта в воде: а) стандартная модель турбинной мешалки, б) чередование наклонных лопастей в 45°C и наклонных лопастей с загибом.

Исходя из полученных результатов (рисунок 4.13) следует, что достаточно однородное распределение спирта в воде достигается у модификации «б».

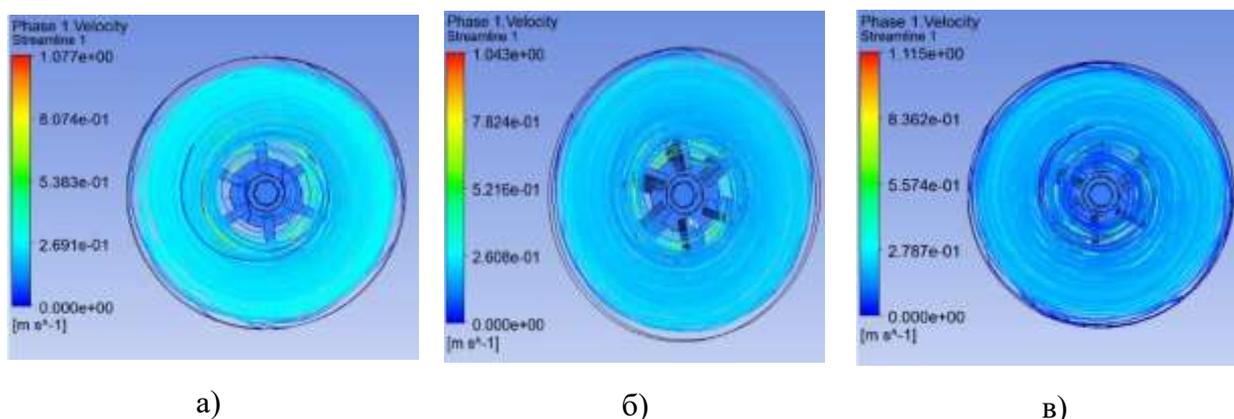
Также были построены графики распределения потоков (линии тока) для определения направления движения потоков (рисунок 4.14). Линия тока является воображаемой линией, которая показывает путь абстрактной частицы при её движении. Из контуров распределения потоков следует, что линии тока создают преимущественно радиальный поток, который характерен для данного типа мешалок. При этом происходит образование двух циркуляционных областей, где скорость течения жидкости уменьшается в верхней части аппарата, что не позволяет эффективно производить смешение в данной области.

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. Контурные потоки представлены на рисунке 4.14.



а) б) в)

(вид сбоку): а) стандартная модель турбинной мешалки б) наклон лопастей в 45°C , в) чередование наклонных лопастей в 45°C и наклонных лопастей с загибом.



(вид сверху): а) стандартная модель турбинной мешалки, б) наклон лопастей в 45°C , в) чередование наклонных лопастей в 45°C и наклонных лопастей с загибом.

Рисунок 4.14. Контра распределения (линии тока) потоков

Исходя из контуров направления потоков (вид сбоку), наиболее сильное завихрение потоков у модификаций (б) и (в), однако у модификации с чередованиями лопастей (в), высота потока больше, образуя воронку большую чем в стандартной модификации. На контурах потоков (вид сверху) у модификации (а) и модификации (б) в средней части аппарата на единицу площади потоков меньше, а в модификации (в) распределение потоков более равномерное по объёму аппарата.

Максимальная скорость потоков, также наблюдается у модификации (в) с чередованием наклонных лопастей в 45° и наклонных лопастей с загибом.

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что разработанная конструкционная модификация (в) с чередованием наклонных лопастей в 45° и наклонных лопастей с загибом обеспечивает большую

эффективность в процессе перемешивания, чем стандартные конфигурации.

После анализа результатов моделирования мешалка типа «в» была изготовлена из металла на 3D принтере. Изготовление осуществляли при сотрудничестве компании 3D Lam. Реальная модель с её характеристиками представлена на рисунках 4.15. и 4.16.



Деталь для печати

Материал	316L
Объем детали, см ³	13,5
Высота детали на платформе, мм	195
Количество деталей (комплектов)	1
Количество на платформе	1
Слой, мкм	50
Общее время создания детали, мин	520

Рисунок 4.15. Модель мешалки и её характеристики



Рисунок 4.16. Изготовленная модель разработанной конструкции мешалки

Практические исследования показали высокую способность данной конструкции к смешению компонентов при использовании её в методе мацерации апельсиновых корок.

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.

Таблица 4.5. Выход флавоноидов при использовании мешалок различных типов

Время, мин	Выход, % (пропеллерная мешалка)	Выход, % (оригинальная мешалка)	Выход, % (турбинная мешалка)
0	0	0	0
20	8,2	9,8	7,3
40	12,6	17,6	12,2
60	18,4	24,1	17,2
120	31,8	36,7	28,2
180	37,9	44,3	35,6
240	42,1	48,5	39,9
300	43,9	49,2	42,1
360	45,2	50,8	44,1
420	47,1	51,8	45,7
480	47,4	52,2	46,4

Отклонение данных не превышает 5% во всех исследуемых точках контроля.

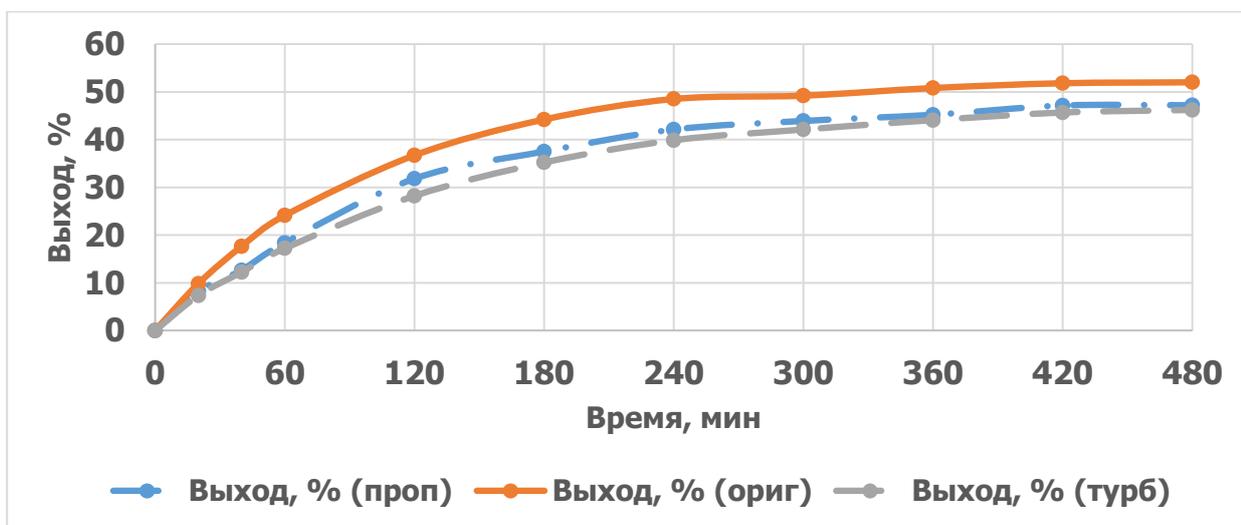


Рисунок 4.17. График зависимости выхода флавоноидов от времени при использовании разных конструкций мешалок для перемешивания

Исходя из полученных результатов табл. 4.5 и рис. 4.17 визуально наблюдается увеличенный выход флавоноидов из сырья у разработанной конструкции мешалки. Через 3 часа экстракции прослеживается увеличение выхода флавоноидов у разработанной конструкции (44,3 %), по сравнению с турбинной (35,6 %) и пропеллерной (37,9 %).

Для анализа достоверности полученных результатов воспользовались дисперсионным анализом. Дисперсионный анализ (ANOVA - Analysis of Variance) позволяет сравнить эффективность нескольких перемешивающих устройств и определить, являются ли различия между ними статистически значимыми или случайными.

В качестве показателя эффективности использовали выход целевого вещества в % от содержания в сырье. Исследуемые гипотезы: нулевая гипотеза (H_0) - средняя эффективность экстракции одинакова для всех трех мешалок ($\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, где μ - средняя эффективность для каждой мешалки). Альтернативная гипотеза (H_1): по крайней мере, одна мешалка имеет среднюю эффективность, отличающуюся от других (не все μ равны).

Очевидно, что увеличение интенсивности перемешивания играет большую роль в начальные периоды времени, так как при большом значении времени концентрация вещества в растворе будет стремиться к равновесной. Поэтому при планировании эксперимента проводили 10 опытов по экстрагированию для каждого типа мешалки, а данные по выходу исследуемых БАВ собирали через 3 часа и через 8 часов после начала экстракции.

Все остальные параметры процесса экстракции (тип сырья, его измельчение, тип растворителя, соотношение сырье: растворитель, температура) были постоянными для всех экспериментов. Данные, обработанные в программе Minitab v. 20, представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Входные данные для статистического анализа

Время экстракции // № опыта	Выход флавоноидов через 3 часа, % масс.			Выход флавоноидов через 8 часов, % масс.		
	Выход, % (пропеллерная мешалка)	Выход, % (оригинальная мешалка)	Выход, % (турбинная мешалка)	Выход, % (пропеллерная мешалка)	Выход, % (оригинальная мешалка)	Выход, % (турбинная мешалка)
1	35,2	45,4	37,0	49,4	54,2	44,7
2	35,7	46,4	35,4	48,4	50,1	45,2
3	36,2	43,8	37,5	44,5	54,9	48,6
4	40,0	42,1	37,3	47,7	51,5	46,6

5	38,9	41,7	34,1	50,1	52,0	46,2
6	37,0	43,2	37,8	45,3	50,8	44,0
7	39,5	46,1	32,6	47,2	53,2	45,8
8	40,5	44,8	33,6	46,0	49,3	47,6
9	37,7	45,7	35,8	46,7	53,7	47,2
10	38,2	43,8	34,7	48,9	52,5	48,0

Результаты дисперсионного анализа приведены ниже.

Source	DF	Seq SS	Contribution	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Factor	2	408,21	82,85 %	408,21	204,104	65,21	0,000
Error	27	84,50	17,15 %	84,50	3,130		
Total	29	492,71	100,00 %				

- DF (Degrees of Freedom) - степени свободы;
- Seq SS (Sequential Sum of Squares) - последовательная сумма квадратов;
- Contribution - вклад (%);
- Adj SS (Adjusted Sum of Squares) - скорректированная сумма квадратов;
- Adj MS (Adjusted Mean Square) - скорректированный средний квадрат;
- F-Value - значение F-критерия
- P-Value - уровень значимости p.

S	R-sq	R-sq(adj)	PRESS	R-sq(pred)
1,76913	82,85 %	81,58 %	104,327	78,83 %

- S - стандартная ошибка регрессии
- R-sq (R-squared) - коэффициент детерминации
- R-sq(adj) (Adjusted R-squared) - скорректированный R-квадрат)
- PRESS (Predicted Residual Error Sum of Squares) - сумма квадратов

ошибок прогноза

- R-sq(pred) - прогнозный R-квадрат).

Factor	N	Mean	StDev	95% CI
Выход, % (пропеллерная мешалка)	10	37,890	1,847	(36,742; 39,038)
Выход, % (оригинальная мешалка)	10	44,300	1,646	(43,152; 45,448)
Выход, % (турбинная мешалка)	10	35,580	1,808	(34,432; 36,728)

- Means – средние;
- Factor – фактор;

- N – N - количество наблюдений в каждой группе/уровне фактора;
- Mean - среднее значение измеряемого показателя для каждой группы;
- StDev - стандартное отклонение для каждой группы;
- 95 % CI (95 % Confidence Interval) – 95 % доверительный интервал для

среднего значения в каждой группе

Factor	N	Mean	Grouping		
Выход, % (оригинальная мешалка)	10	44,300	A		
Выход, % (пропеллерная мешалка)	10	37,890		B	
Выход, % (турбинная мешалка)	10	35,580			C

Means that do not share a letter are significantly different.

- Grouping – группировка.

Difference of Levels	Difference of Means	SE of Difference	95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
Выход, % (ор - Выход, % (пр	6,410	0,791	(4,446; 8,374)	8,10	0,000
Выход, % (ту - Выход, % (пр	-2,310	0,791	(-4,274; -0,346)	-2,92	0,019
Выход, % (ту - Выход, % (ор	-8,720	0,791	(-10,684; -6,756)	-11,02	0,000

Individual confidence level = 98,04 %

- Difference of Levels - разность уровней;
- Difference of Means - разность средних.

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.

По результатам проведённого дисперсионного анализа доказано, что разработанная конструкция мешалки через 3 часа обеспечивает на 16,9 % эффективнее при экстракции в течение 3-х часов стандартной пропеллерной мешалки и на 24,4 % эффективнее пропеллерной мешалки.

Для 8 часов:

Factor	N	Mean	Grouping		
Выход, % (оригинальная мешалка)_1	10	52,220	A		
Выход, % (пропеллерная мешалка)_1	10	47,420		B	
Выход, % (турбинная мешалка)_1	10	46,390			B

Difference of Levels	Difference of Means	SE of Difference	95% CI	T-Value	Adjusted P-Value
Выход, % (ор - Выход, % (пр))	4,800	0,769	(2,891; 6,709)	6,24	0,000
Выход, % (ту - Выход, % (пр))	-1,030	0,769	(-2,939; 0,879)	-1,34	0,387
Выход, % (ту - Выход, % (ор))	-5,830	0,769	(-7,739; -3,921)	-7,58	0,000

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 %.

При этом достоверной разницы между эффективностью пропеллерной мешалки и турбинной мешалки не наблюдается.

Помимо выхода флавоноидов, для определения интенсификации перемешивания провели оценку однородности, через коэффициент вариации (V), как характеристики, которая отражает степень равномерности распределения компонентов смеси после интенсивного перемешивания. Коэффициент вариации разработанной мешалки в процессе экстракции составил 12,57 %, что обеспечивает хорошую воспроизводимость процесса.

Таким образом, для оценки влияния других параметров экстракции на выход целевых БАВ в экстрагент целесообразно использовать мешалку с импеллером собственной разработки, напечатанным на 3D принтере из нержавеющей стали 316L, создающую радиально-осевые течения в жидкости и обеспечивающую интенсивное перемешивание сырья во всем объеме аппарата при низких скоростях вращения (рисунок 4.18).

Особенностью конфигурации импеллера является наличие лопаток разной формы, что приводит к циркуляции сырья в нескольких направлениях одновременно: тангенциально по окружности аппарата и радиально в верхнем и нижнем направлении. Такая интенсификация процесса перемешивания приводит к более быстрому переходу веществ в экстрагент и его насыщению по сравнению с использованием турбинной и стандартной шестилопастной

мешалками в среднем на 10–20 % при 200 об/мин при различной продолжительности экстракции.



Рисунок 4.18. Модернизированный шестилопастной импеллер (направление движения частиц сырья указано стрелками)

Практические исследования показали высокую способность разработанной конструкции к смешению компонентов при использовании ее в методе мацерации апельсиновых корок.

4.3. Экстракция методом мацерации

4.3.1. Обезжиривание растительного сырья.

Важной технологической процедурой в технологии экстракции сырья, обогащённого липофильными веществами, является обезжиривание. Оно может выполняться перед стадией экстракции для сырья или после экстрагирования для полученного извлечения.

Обезжиривание позволяет избавляться от неполярных балластных веществ и тем самым улучшать чистоту продукта, а также приводить к более высокому выходу целевых веществ. Гидрофобные растворители: бензол, хлороформ, петролейный и диэтиловый эфиры, дихлорметан и этилацетат не могут использоваться для экстракции гесперидина, поскольку спрогнозированная в них растворимость гесперидина очень низкая. Однако благодаря этому они являются потенциальными растворителями для проведения процедуры обезжиривания.

Предполагая, что ввиду удаления балластных веществ, могло измениться сродство сырья к экстрагенту и улучшить скорость экстрагирования, изучено

влияние обезжиривания на динамику экстрагирования. Результаты представлены в таблице 4.7 и на рисунке 4.19.

Таблица 4.7. Выход флавоноидов из обезжиренного и необезжиренного сырья

Время, мин	Выход, % (необезжир.)	Выход, % (обезжир.)
0	0	0
20	9,82±0,39	21,5±1,0
40	17,63±0,7	34,14±1,4
60	24,1±1,0	42,05±1,7
120	36,7±1,5	52,95±2,1
180	44,2±1,8	58,6±2,3
240	48,5±2,0	61,43±2,5
300	49,2±2,0	62,87±2,5
360	50,8±2,0	65,2±2,6
420	51,8±2,1	65,57±2,6
480	52±2,1	65,9±2,6

По результатам серии измерений построили график зависимости выхода флавоноидов в % от времени для обезжиренного петролевым эфиром сырья и необезжиренного.

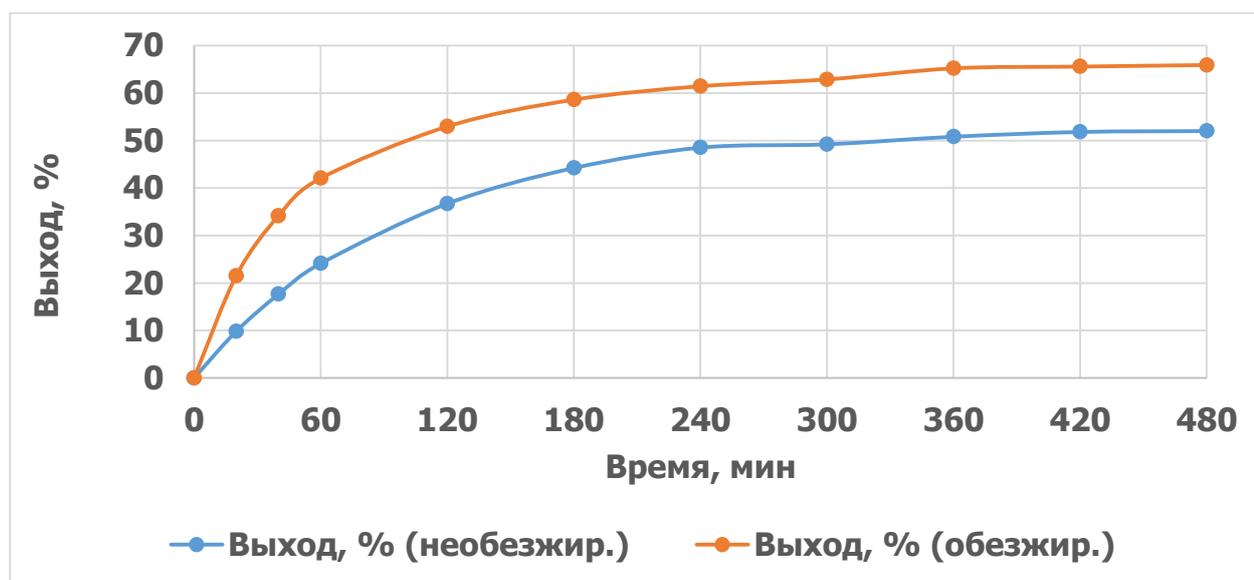


Рисунок 4.19. Влияние обезжиривания сырья петролевым эфиром на динамику выхода флавоноидов из сырья

Как видно из графика, предварительное обезжиривание значительно влияет на динамику экстрагирования.

Дальнейшие исследования также показали, что предварительное обезжиривание сырья позволяет получить значительно более чистую субстанцию при прочих равных условиях очистки.

На рис. 4.20. представлены фотографии субстанций из очищенного и неочищенного сырья.



Рисунок 4.20 Очищенная субстанция гесперидина из а) необезжиренного сырья б) обезжиренного сырья

Таким образом, исследование показало, что введение стадии обезжиривания кожуры апельсина петролейным 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 флавоноидов в среднем на 13-15 % (рисунок 4.19). Таким образом, оптимальными параметрами обезжиривания являются: соотношение сырье: растворитель 1:10, температура – 20 °С, скорость перемешивания – 200 об/мин, время – 2 часа.

4.3.2. Определение гидромодуля

Один из важных параметров в процессе экстракции, который характеризует соотношение между объемом растворителя и массой исходного материала является гидромодуль. Он помогает оптимизировать условия экстракции для получения максимального выхода целевых веществ.

Из литературных данных, для экстракции БАВ из кожуры апельсинов обычно используют гидромодуль в диапазоне от 10 до 20, в зависимости от метода и желаемого выхода. 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. В таблице 4.8 представлены результаты выхода флавоноидов при разных гидромодулях.

Таблица 4.8. Результаты выхода флавоноидов при разных гидромодулях

Время экстракции, мин	Выход флавоноидов, %		
	Гидромодуль 1:5	Гидромодуль 1:10	Гидромодуль 1:20
0	0	0	0
20	18,8±0,8	21,5±0,9	26,1±1,0
40	28,2±1,1	34,1±1,4	27,3±1,1
60	35,1±1,4	42,0±1,7	45,2±1,8
120	46,1±1,8	53,0±2,1	54,7±2,2
180	51,7±2,1	58,6±2,3	59,2±2,4
240	57,1±2,3	61,4±2,5	62,2±2,5
300	58,1±2,3	62,9±2,5	65,1±2,6
360	58,6±2,3	65,2±2,6	66,2±2,6
420	59,0±2,4	65,6±2,6	66,7±2,7
480	59,2±2,4	65,9±2,6	67,4±2,7

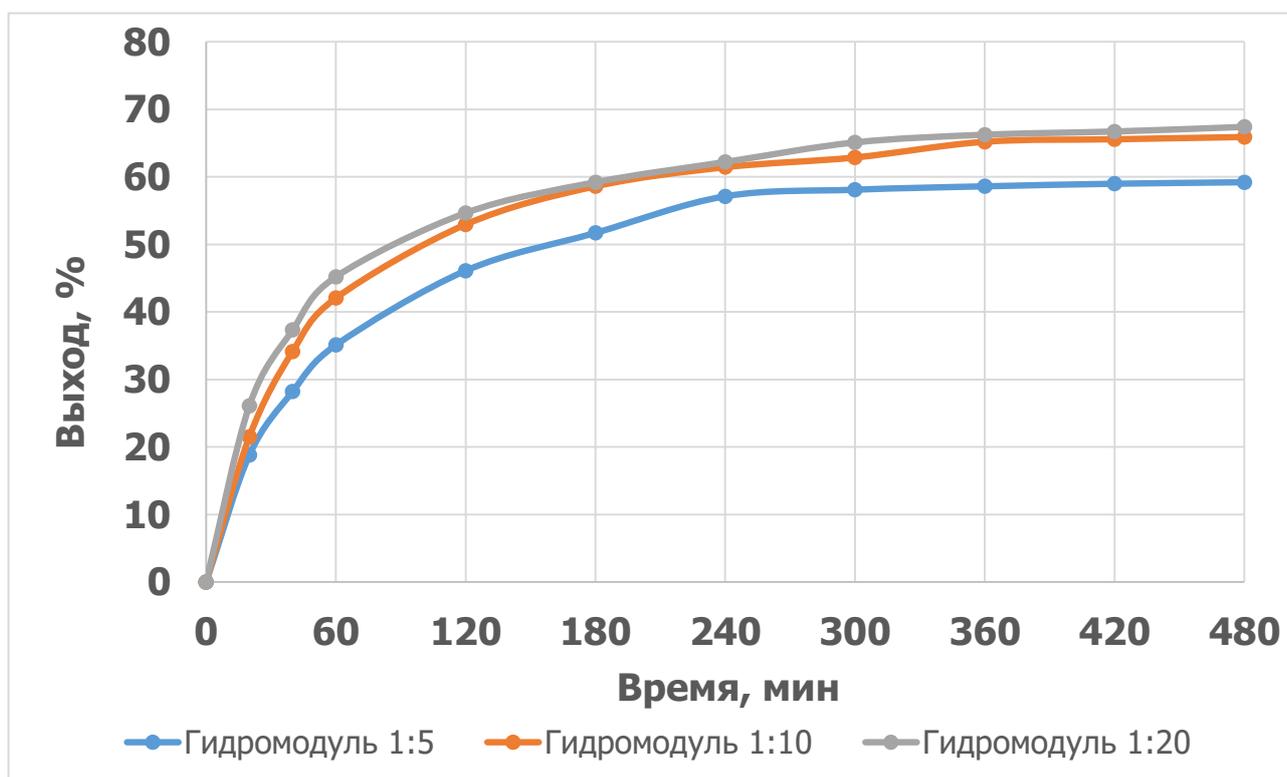


Рисунок 4.21. Выход флавоноидов в методе мацерации с перемешиванием при разных гидромодулях

Из графика 4.21 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 выбрать массообъемное соотношение между загружаемым сырьём и экстрагентом равным 1:10.

Стоит отметить, что простая мацерация является самым простым методом и требует простого оборудования. Однако, из-за ее недостатков, таких как неполнота извлечения и большая продолжительность процесса, были разработаны и внедряются модификации мацерации, включая дробную мацерацию.

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. Такой метод обеспечивает более полное извлечение действующих веществ за счёт поддержания большей разности концентраций между экстрагентом и сырьём.

Для проведения опытов был повторно использован шрот, полученный после изучения влияния гидромодуля на выход БАВ при гидромодуле 1:5. Шрот повторно заливали экстрагентом в соотношении 1:5. Результаты по выходу БАВ на 1 и 2 стадиях мацерации, а также общая сумма выхода БАВ представлены в таблице 4.9 и на рис. 4.22.

Таблица 4.9. Выход БАВ в экстрагент при использовании метода мацерации с делением экстрагента на части

Время экстракции	Выход, % (гидромодуль 1:5, первая мацерация)	Выход, % (гидромодуль 1:5, вторая мацерация)	Общий выход, % (гидромодуль 1:5)
0	0	0	0
20	18,8±0,8	7,32±0,3	26,12±1,0
40	28,2±1,1	9,23±0,4	37,43±1,5
60	35,1±1,4	10,84±0,5	45,94±1,8
120	46,1±1,8	12,45±0,5	58,55±2,3
180	51,7±2,1	13,12±0,5	64,82±2,6
240	57,12±2,3	13,6±0,5	70,72±2,8
300	58,1±2,3	13,7±0,6	71,8±2,9
360	58,6±2,3	13,82±0,6	72,42±2,9
420	58,98±2,4	14,09±0,6	73,07±2,9
480	59,2±2,4	14,3±0,6	73,5±2,9

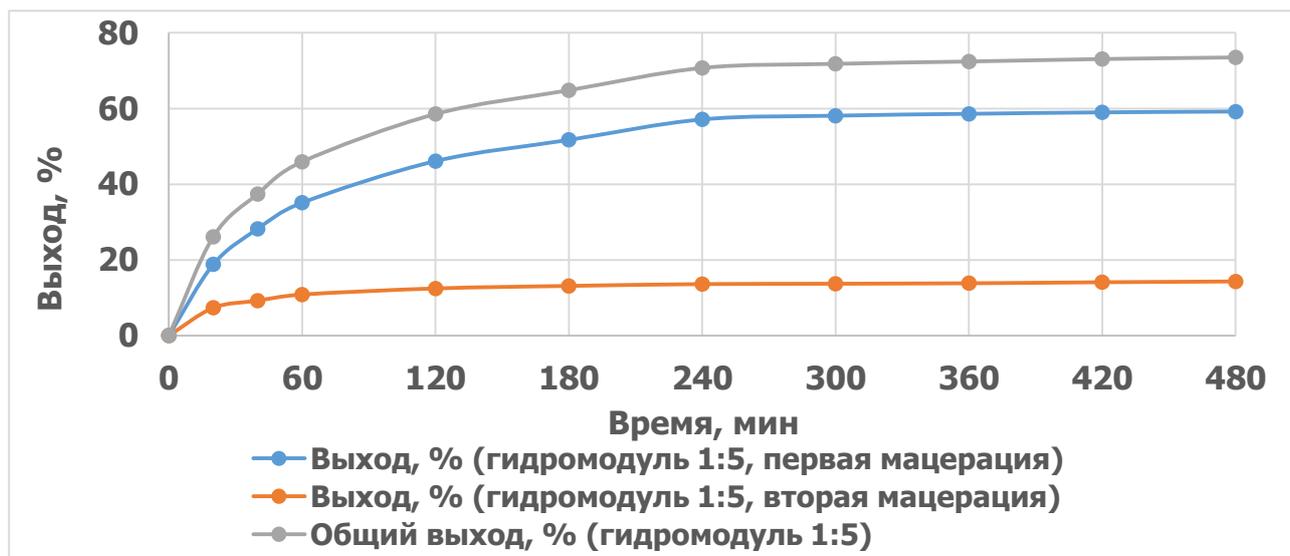


Рисунок 4.22. График выхода БАВ на 1 и 2 стадиях мацерации

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 %.

Таким образом, метод мацерации с интенсификацией процесса позволяет максимально извлекать до 70–74 % флавоноидов в пересчёте на гесперидин в зависимости от выбранных параметров процесса экстракции.

4.4. Экстрагирование сырья с помощью аппарата «Сокслет»

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.

Хотя спирт этиловый является достаточно селективным растворителем для экстракции гесперидина, проявляемая им относительно низкая экстрагирующая и растворяющая способность не позволяет полностью извлекать его из растительного сырья. Применение перколяции и ремацерации в данном случае не является целесообразным, так как требует значительного расхода спирта ввиду низкой растворимости гесперидина. Как показали результаты применения метода мацерации с делением экстрагента на части для извлечения гесперидина желательна многократная обработка сырья экстрагентом. При этом желательно избегать значительного механического воздействия на сырье, так повреждение клеточных стенок приводит к загрязнению извлечения сопутствующими веществами и получению продукта более низкой чистоты при принятом подходе к очистке. Одним из таких методов, где происходит многократное орошение сырья чистым экстрагентом, является метод экстракции в аппарате Сокслета.

Изучена возможность использования аппарата Сокслет для извлечения флавоноидов. Результаты представлены в таблице 4.10 и на рис.4.23.

Таблица 4.10. Выход флавоноидов при использовании типовой установки «Сокслет».

Число сливов экстрагента	Время экстракции, мин	Выход БАВ (за один слив), %	Выход БАВ, %
0	0	0	0
1	40	19,2±0,8	19,2±0,8
2	80	12,72±0,5	31,92±1,3
3	120	8,88±0,4	40,8±1,6
4	160	8,96±0,4	49,76±2,0
5	200	6,11±0,2	55,87±2,2
6	240	5,47±0,2	60,34±2,4
7	300	5,2±0,2	66,54±2,7
8	340	3,66±0,1	70,2±2,8
9	380	1,92±0,1	72,12±2,9
10	420	1,89±0,1	74,01±3,0
11	460	1,16±0,05	75,17±3,0
12	500	0,15±0,006	75,32±3,0

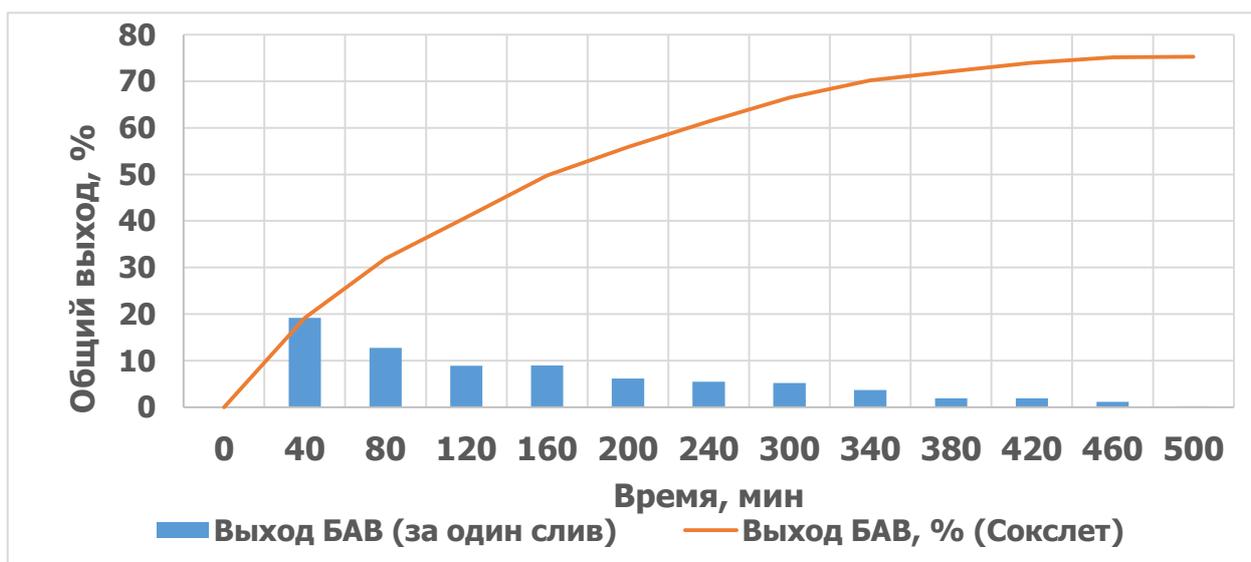


Рисунок 4.23. Выход флавоноидов при использовании типовой установки «Сокслет».

Таким образом, использование аппарата типа сокслет позволяет за 11 сливов (8 часов работы) 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 было предложено провести модернизацию типового аппарата «Сокслет» путём нагревания экстрагента 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 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 пробоотборниках 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. (рисунок 4.24).



Рисунок 4.24. Модернизированная обогреваемая камера аппарата Сокслета

Экстракцию гесперидина на разработанной установке исследовали, варьируя состав растворителя и массообъемное соотношение твёрдого вещества (сырья) к растворителю, время экстракции (количество циклов). Результаты представлены в таблице 4.11 и на графике 4.25.

Таблица 4.11. Выход флавоноидов при использовании оригинальной модернизированной установки «Сокслет».

Число сливов	Время экстракции, мин	Выход БАВ (за один слив), %	Выход БАВ, % (Сокслет)
0	0	0	0
1	40	23,34±0,9	23,34±0,9
2	80	17,86±0,7	41,2±1,6
3	120	14,31±0,6	55,51±2,2
4	160	12,59±0,5	68,1±2,7
5	200	7,79±0,3	75,89±3,0
6	240	6,21±0,2	82,1±3,3
7	300	3,35±0,1	85,45±3,4
8	340	3,34±0,1	88,79±3,6
9	380	1,31±0,05	90,1±3,6
10	420	0,5±0,02	90,6±3,6
11	460	0,35±0,01	90,95±3,6
12	500	0,25±0,01	91,2±3,6

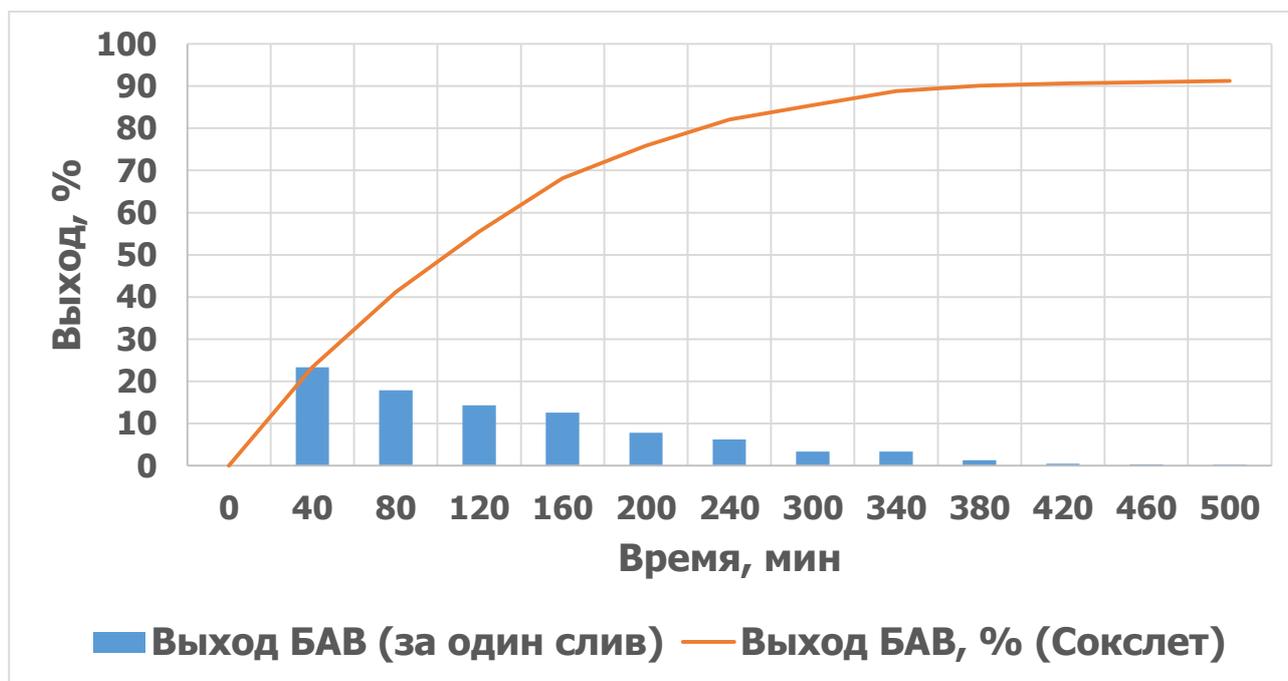


Рисунок 4.25. Выход флавоноидов при использовании оригинальной модернизированной установки «Сокслет».

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 %.

4.5. Выделение гесперидина из спиртовых растворов и его очистка от примесей

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:

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 рН (в щелочных условиях фенольные группы гесперидина депротонируются, что сильно повышает его растворимость в водных средах). На основании сформулированных принципов был выполнен проект очистки, предполагающий реализацию технологии в два этапа.

На первом этапе сухой осадок растворяли в 5 %-м водном растворе NaOH, поддерживая рН в диапазоне 10,5–11,0. Превышение рН выше 11,0 не рекомендовано ввиду наличия данных о нестабильности гесперидина при значениях рН выше 11,0. Далее раствор фильтровали, к полученному фильтрату добавляли 0,1 н. раствор HCl до достижения рН 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 [12, 15].

4.6. Стандартизация полученного извлечения

4.6.1. Определение остаточных органических растворителей

Методом ГЖХ проводили определение остаточных органических растворителей в образцах субстанции гесперидина.

2 мл стандартного водного раствора, содержащего спирт метиловый (с = 0,158 мг/мл), спирт этиловый (с = 0,079 мг/мл), н-бутанол (с = 0,032 мг/мл), пиридин (с = 0,039 мг/мл), гексан (с = 0,026 мг/мл) и хлороформ (с = 0,056 мг/мл) помещали во флакон для парофазного анализа, закрывали пробкой и герметично укупоривали.

Около 0,2 г субстанции помещали во флакон для парофазного анализа, добавляли 2,0 мл воды очищенной, закрывали пробкой и герметично укупоривали.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная ZB-624 30 м, 0,53 мм, 3 мкм
Газ-носитель	азот, 3 мл/мин, деление потока 1:5
Температура термостата колонки	40 °С в течение 15 минут, увеличение температуры со скоростью 35 °С/мин до 240 °С, затем 5 минут при конечной температуре
Температура инжектора	200 °С

Температура детектора	260 °С
Детектор	ионизационно-пламенный, расход водорода – 40 мл/мин, расход воздуха – 400 мл/мин
Парофазный дозатор	
Температура термостатирования образца	95 °С
Время термостатирования	30 мин
Температура иглы	110 °С
Температура линии переноса	130 °С
Время нагнетания	2 мин
Ввод пробы	0,08 мин
Давление	17 psi
Время хроматографирования	25 мин

Хроматографировали паровую фазу стандартного раствора и испытуемого раствора.

Таблица 4.12. Результаты исследования: стандартный раствор

Компонент	Спирт метиловый	Спирт этиловый	Гексан	Пиридин
Время удерживания, мин	3,71	5,05	8,43	18,32
Концентрация, мг/мл	0,158	0,079	0,026	0,039
Площадь пика, мВ·с	278602	306299	618289	362559
	276196	299759	630437	374681
	275281	303320	622576	376548
Средняя площадь пика, мВ·с	276693	303126	623767	371263

Результаты исследования: испытуемый раствор
Образец 2 – неочищенный гесперидин (до стадии очистки)

Образец 1 – очищенная субстанция гесперидина

Таблица 4.13. Результаты исследования образцов

Образец	1	1	2	2
Масса навески, мг	216,5	207,1	230,9	199,8
S спирт метилового, мВ·с	-	-	-	-
Содержание, ppm	-	-	-	-
S спирта этилового, мВ·с	-	-	61139	53688
Содержание, ppm	-	-	138	140
S гексана, мВ·с	-	-	403219	221580
Содержание, ppm	-	-	146	92
S пиридина, мВ·с	-	-	-	-
Содержание, ppm	-	-	-	-

$$X = \frac{c_{st} \cdot S_x \cdot 2 \cdot 100 \cdot 10000}{m \cdot S_{st}}$$

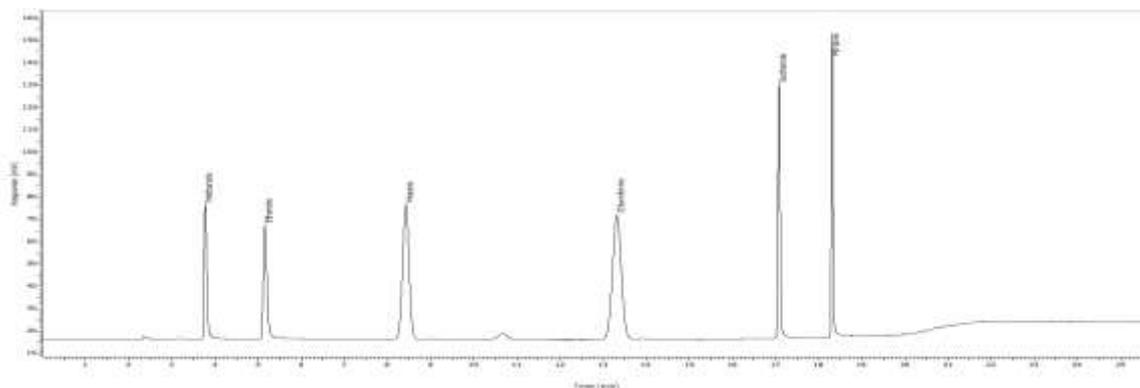


Рисунок 4.26. Хроматограмма стандартного раствора

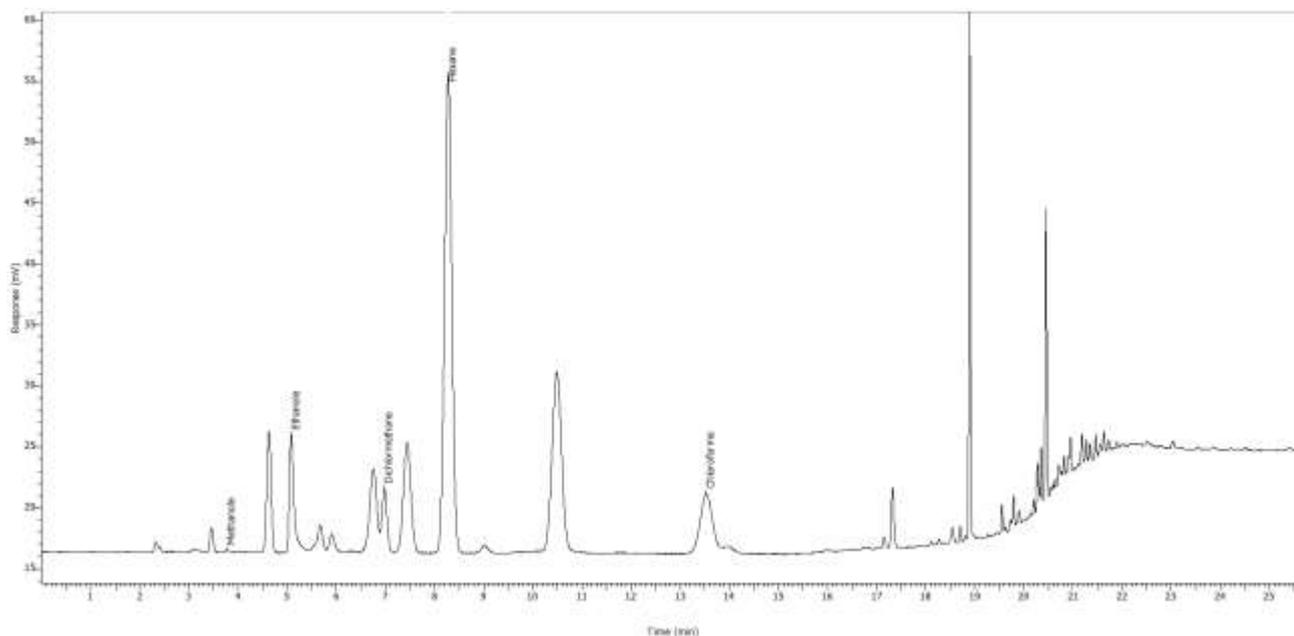


Рисунок 4.27. Хроматограмма гесперидина перед стадией очистки

На хроматограмме присутствуют пики анализируемых растворителей.

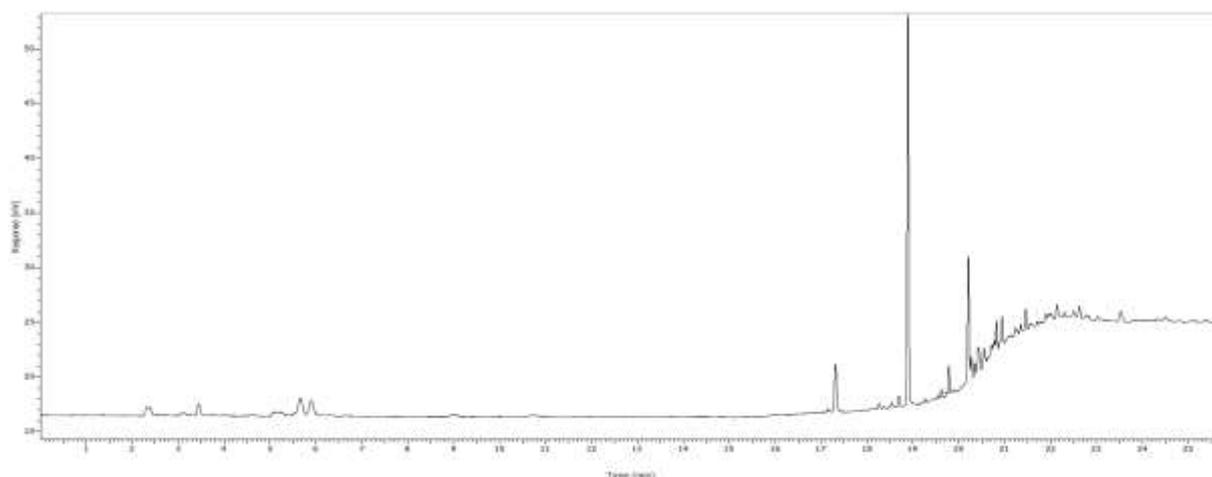


Рисунок 4.28. Хроматограмма очищенного гесперидина

На хроматограмме отсутствуют пики, характерные для анализируемых растворителей.

4.6.2. Анализ гесперидина методом ВЭЖХ

Провели качественный анализ полученного осадка методом ВЭЖХ. Условия аналитической хроматографии представлены в таблице 4.15: подвижная фаза А - 0,1 % об. ТФУ в сверхчистой H_2O ; подвижная фаза В - 0,1 % об. ТФА в ацетонитриле класса «для ВЭЖХ», скорость подвижной фазы

составляла 1 мл/мин. Чистоту гесперидина сравнивали со стандартным рабочим образцом, чистота которого по сертификату $\geq 98,5$ %.

На рисунке 4.29 представлена хроматограмма стандартного образца гесперидина при 280 нм, на рисунке 4.30 - полученной очищенной субстанции. Время удержания основного компонента – гесперидина, совпадает с временем удержания полученной субстанции (таблица 4.14).

Таблица 4.14. Результаты анализа методом ВЭЖХ полученной субстанции

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

$t_{ст}$ – время удержания вещества стандартного образца, мин

t_x – время удержания вещества полученной субстанции, мин

$S_{ст}$ – площадь пика стандарта, mV/сек

S_x – площадь пика полученной субстанции, mV/сек

Время удержания стандартного образца гесперидина в условном анализе составляло 21,24 мин. На основании времени удержания стандартного образца в исследуемой очищенной субстанции был идентифицирован гесперидин (21,26 мин). В результате проведенного исследования определена чистота полученного гесперидина по методу ВЭЖХ, которая составила не менее 90 %.

Таблица 4.15. Условия аналитической ВЭЖХ

Состав подвижной фазы, %В	Время, мин.
5	0
5	5
100	45.75
100	50
5	60
5	65

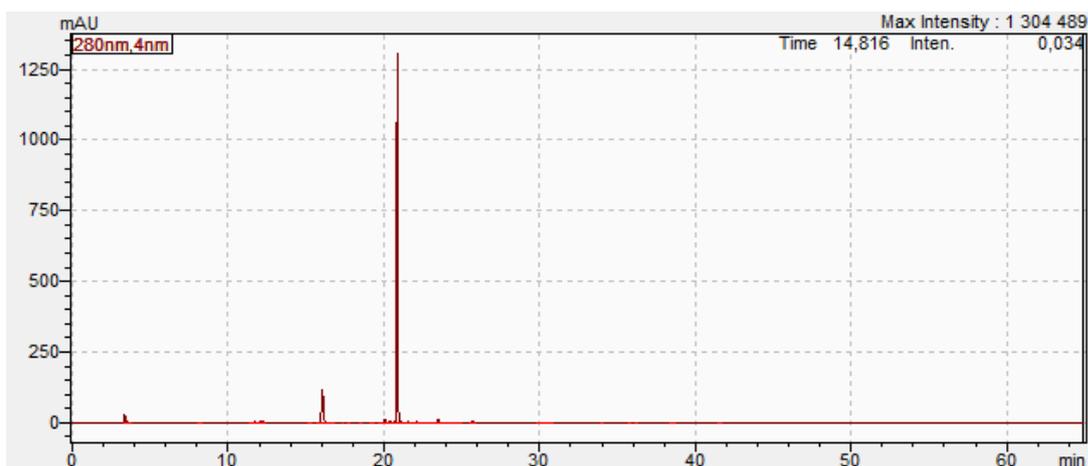


Рисунок 4.29. Хроматограмма стандартного образца гесперидина

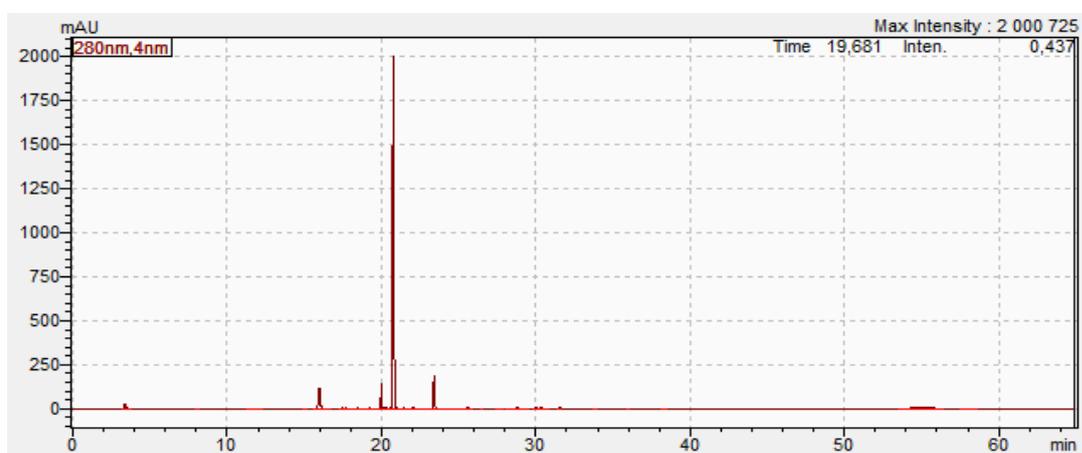


Рисунок 4.30. Хроматограмма гесперидина, полученного по разработанной технологии

4.6.3. Анализ гесперидина методом NMR

Брутто формула гесперидина $C_{28}H_{34}O_{15}$. CNMR спектр полученного вещества показал количество атомов углерода, а HNMR – атомов водорода.

На рисунке 4.31 показан CNMR спектр полученного вещества. В таблицу 8. внесли полученные пики и их соответствие. Исходя из полученных значений, видно, что углероды C-5, C-6, C-7, C-8, C-9 и C-10 соответствуют бензольному кольцу, C-1 соответствует кетонной группе и т.д.

Сопоставление полученных значений со структурной формулой гесперидина, представленной на рисунке 4.32. показывает соответствие количества атомов водорода и углерода со структурной формулой гесперидина.

Брутто формула гесперидина $C_{28}H_{34}O_{15}$, количество пиков на ^{13}C NMR спектре полученного вещества (рисунок 4.33) совпало с количеством атомов водорода.

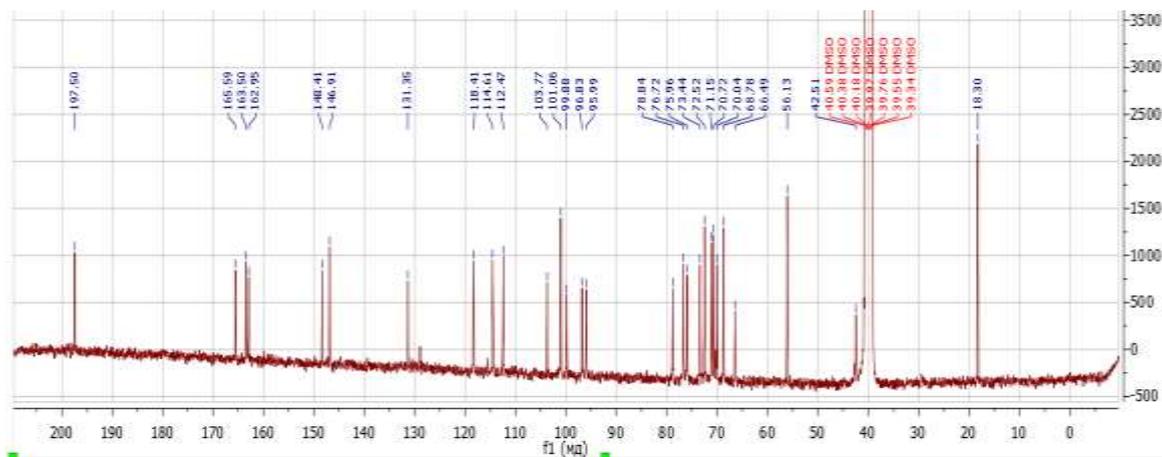


Рисунок 4.31. ^{13}C NMR-спектр полученного вещества

Таблица 4.16. Значения пиков на ^{13}C NMR-спектре

ppm	Соответствие	Класс соединения
197,5	C-1	Углерод кето-группы
165,59	C-2	Углерод в ароматическом кольце
163,5	C-3	Углерод в ароматическом кольце
162,95	C-4	Углерод в ароматическом кольце
148,41	C-5	Углерод в ароматическом кольце
146,91	C-6	Углерод в ароматическом кольце
131,35	C-7	Углерод в ароматическом кольце
118,41	C-8	Углерод в ароматическом кольце
114,61	C-9	Углерод в ароматическом кольце
112,47	C-10	Углерод в ароматическом кольце
103,77	C-11	Углерод в ароматическом кольце
101,06	C-12	Углерод сложного эфира
99,88	C-13	Углерод простого эфира
96,83	C-14	Углерод в ароматическом кольце
95,99	C-15	Углерод в ароматическом кольце
78,84	C-16	Углероды алканов
76,72	C-17	Углероды алканов
75,96	C-18	Углероды алканов
73,44	C-19	Углероды алканов
72,52	C-20	Углероды алканов
71,15	C-21	Углероды алканов
70,72	C-22	Углероды алканов
70,04	C-23	Углероды алканов
68,78	C-24	Углероды алканов
66,49	C-25	Углерод алканов
56,13	C-26	Углерод простого эфира
42,51	C-27	Углерод алканов
40,59-39,34	Растворитель (DMSO)	-
18,30	C-28	Углерод алканов

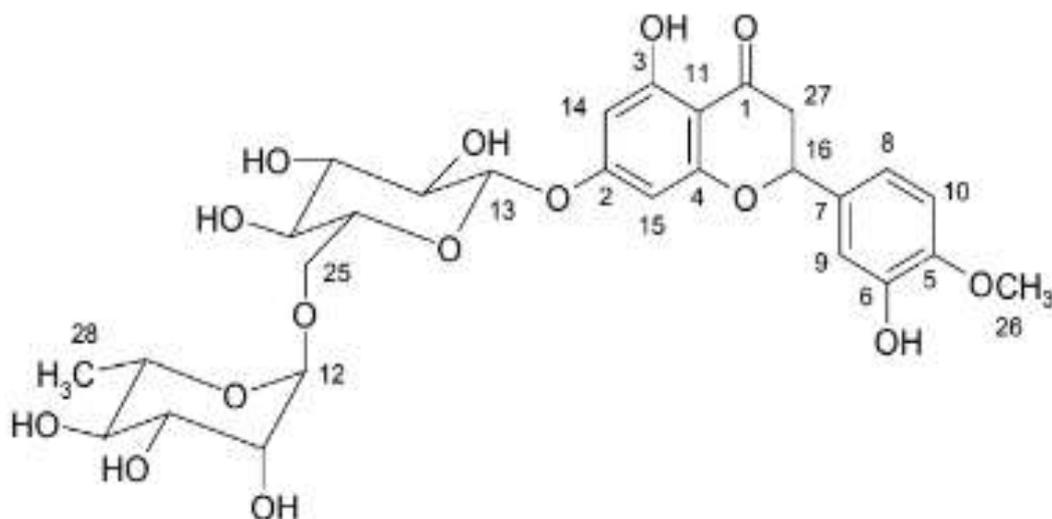


Рисунок 4.32. Структурная формула гесперидина с пронумерованными атомами углерода

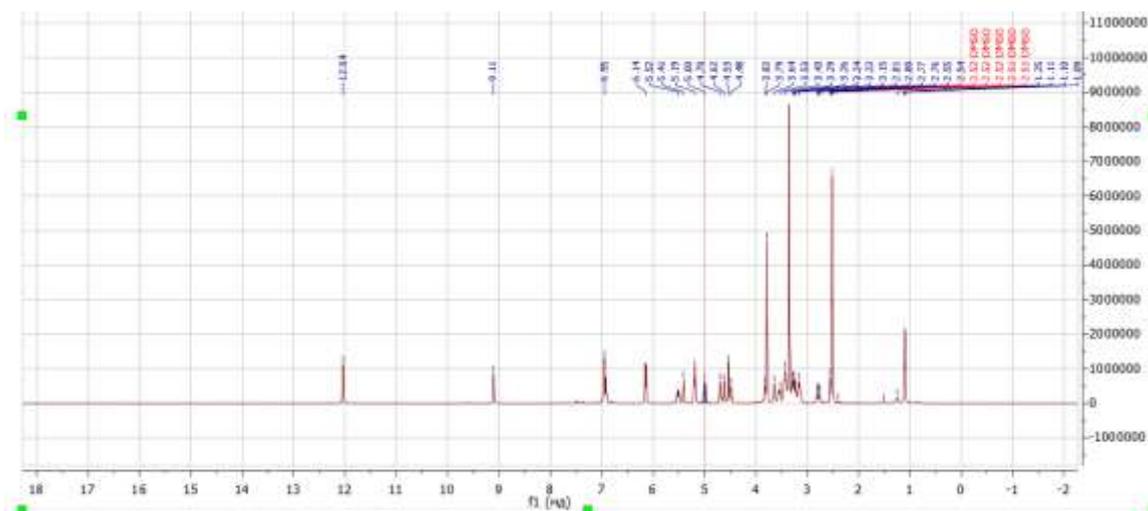


Рисунок 4.33. ¹H-NMR-спектр полученного вещества (400 MHz, DMSO).

Значения δ (мд): 12.04, 9.11, 6.95, 6.14, 5.52, 5.41, 5.19, 5.00, 4.70, 4.62, 4.53, 4.48, 3.82, 3.79, 3.64, 3.53, 3.43, 3.29, 3.26, 3.24, 3.22, 3.15, 2.81, 2.80, 2.77, 2.76, 2.55, 2.54, 2.52, 2.52, 2.51, 2.51, 2.40, 1.51, 1.25, 1.11, 1.10, 1.09. Всего 34 пика.

Исходя из полученных NMR спектров, можно сделать вывод, что полученное вещество соответствует структурной формуле гесперидина.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ И ОЧИСТКИ ДИОСМИНА

5.1. Получение 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. Данный промежуточный продукт также характеризуется наличием различных примесей. К ним относятся остаточные количества исходных веществ (гесперидин и сопутствующие ему флавоноиды), следовые количества галогена (в свободном или связанном состоянии) и органические растворители. Кроме того, в ходе синтеза возможно образование побочных продуктов, таких как ацетоизованиллон или диосметин, вследствие деградации диосмина под действием щелочи или кислоты. Наличие указанных примесей может придавать диосмину-сырцу серый или коричневый оттенок, в то время как чистый диосмин, являясь флавоном, имеет характерную жёлтую окраску.

Контроль качества осуществляется с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и визуальной оценки цвета.

Предложена следующая реакция и её условия для превращения гесперидина в диосмин (рисунок 5.1.). 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 и проводили реакцию в течение 9 часов. Выход реакции составил 73 %.

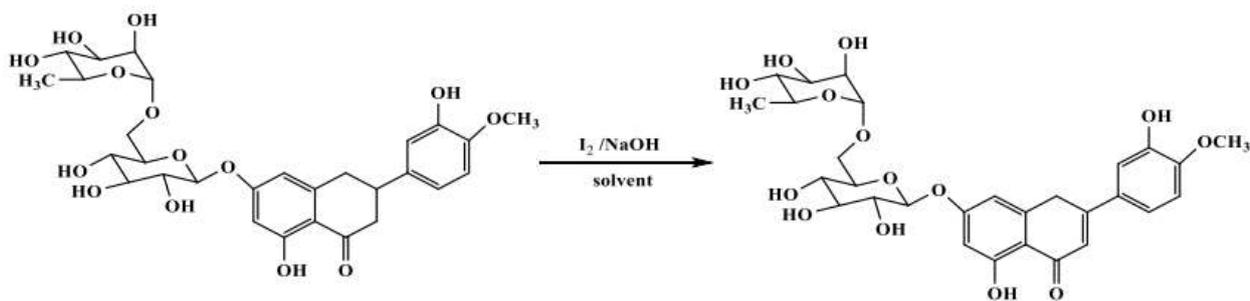


Рисунок 5.1. Реакция превращения гесперидина в диосмин.

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 5.2), а диосмин — при 346 нм (рисунок 5.3). Наличие пика диосмина в спектре подтверждает успешное протекание реакции.

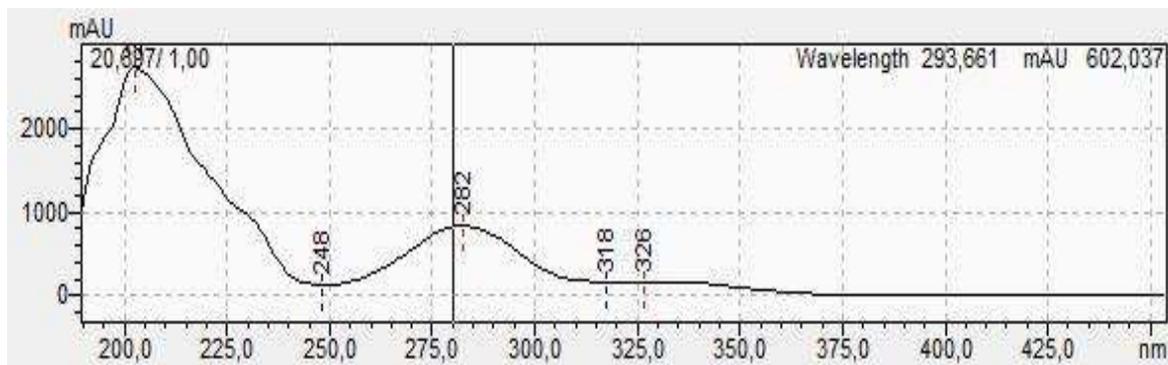


Рисунок 5.2. УФ-спектр гесперидина в ДМСО

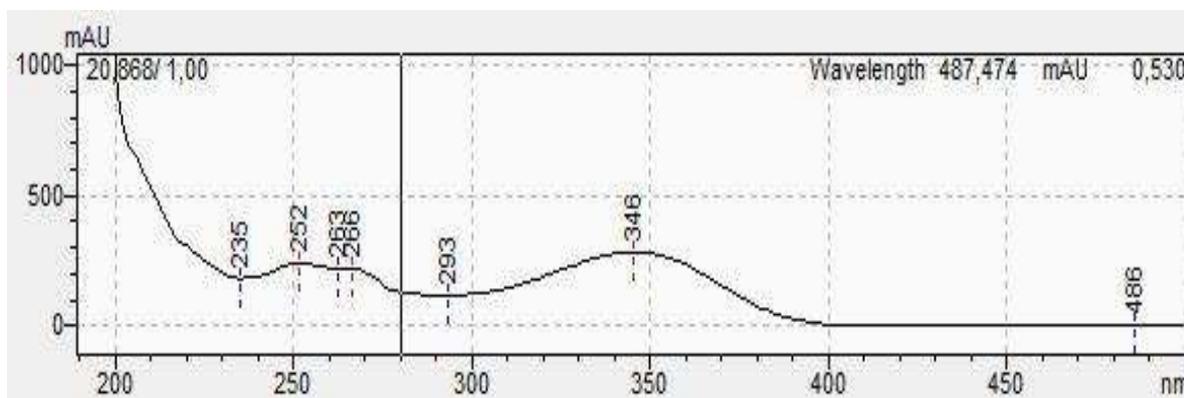


Рисунок 5.3. УФ-спектр диосмина в ДМСО

5.2. Прогнозирование растворимости диосмина в растворителях

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. Структурированные значения растворимости диосмина представлены в таблице 5.1.

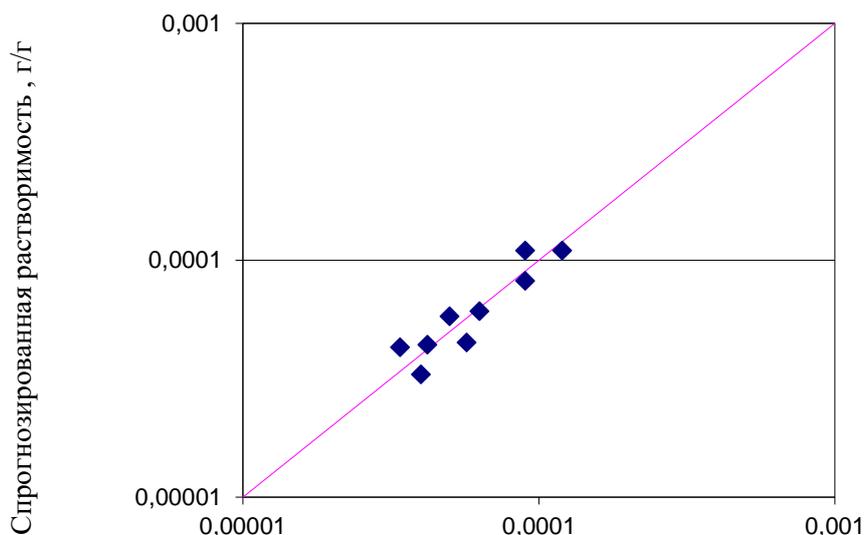
Таблица 5.1. Экспериментальные данные растворимости диосмина

Растворитель	Температура, °С	Растворимость, г/г
Спирт изопропиловый	25	0,00004000
Спирт изопропиловый	30	0,00005691
Спирт изопропиловый	40	0,00008991
Вода	25	0,00004222
Вода	30	0,00006316
Вода	40	0,00011590
Спирт этиловый 96%	25	0,00003402
Спирт этиловый 96%	30	0,00004993
Спирт этиловый 96%	40	0,00008995

Прогнозирование осуществляли в ПО Aspen Solubility Modeler.

Поскольку данные о диосмине не представлены в базе Aspen, вещество добавляли вручную. В ПО создавали структурную формулу молекулы диосмина, которая затем была перенесена в программу Aspen Solubility Modeler. Далее проведён расчёт химических связей диосмина, по которым программой рассчитывались физико-химические параметры вещества.

На рисунке 5.4 представлены результаты точности прогнозирования, исходя из которых видно, что значения растворимости лежат близко к центральной линии, а, значит, математическая модель верна, а данные, получаемые с её помощью, близки к опытным данным.



Экспериментальная растворимость г/г

Рисунок 5.4. График сравнения экспериментальных и прогнозных значений растворимости диосмина в растворителях.

Таблица 5.2. Отклонения в расчёте растворимости

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

Погрешность модели по входным данным попадает в пределы 25%, что говорит о её достаточно хорошей точности для чистых растворителей.

Оценивали 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 графике 5.5

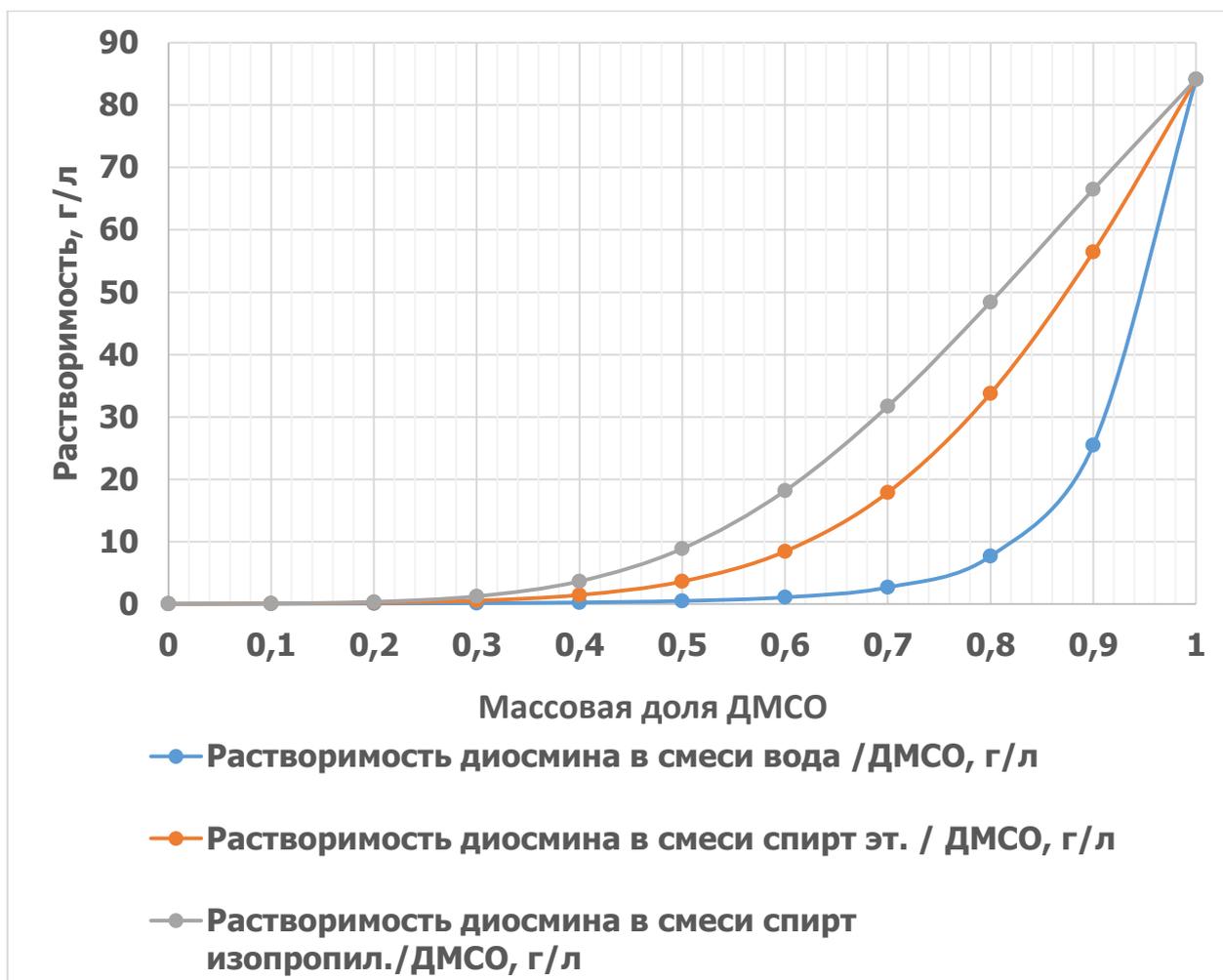


Рисунок 5.5. Растворимость диосмина в смесях ДМСО

Для проверки точности модели определяли экспериментальную растворимость диосмина в данных смесях.

Исследуемыми образцами являлись насыщенные диосмином смеси исследуемых растворителей с ДМСО в различных соотношениях. Предварительно был снят спектр диосмина в растворах и определён его максимум оптической плотности в полученных растворах. Далее были получены калибровочные кривые для спектрофотометрического определения

диосмина в растворах. Полученные экспериментальные данные по расчётной растворимости и растворимости, полученной экспериментально, представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. Экспериментальные данные и расчетные данные растворимости

Смесь	Массовая доля ДМСО	Экспериментальная растворимость, г/л	Расчётная растворимость, г/л
Спирт изопропиловый: диметилсульфоксид	0	0,0001	0,0228
	0,1	0,0121	0,0929
	0,2	0,0891	0,3661
	0,3	0,3563	1,2607
	0,4	2,2624	3,6621
	0,5	6,9835	8,9011
	0,6	10,6732	18,1950
	0,7	17,0125	31,7655
	0,8	33,3979	48,5150
	0,9	54,3874	66,6133
	1	101,2367	84,1267
Вода: диметилсульфоксид	0	0,0001	0,0426
	0,1	0,0045	0,0617
	0,2	0,0226	0,0939
	0,3	0,0265	0,1521
	0,4	0,0941	0,2660
	0,5	0,1251	0,5099
	0,6	0,2246	1,0938
	0,7	0,6535	2,6850
	0,8	0,9653	7,7000
	0,9	21,6244	25,5240
	1	101,2367	84,1267
Спирт этиловый: диметилсульфоксид	0	0,0001	0,0413
	0,1	0,0124	0,0894
	0,2	0,0177	0,2190
	0,3	0,0443	0,5656
	0,4	0,2132	1,4619
	0,5	0,5963	3,6391
	0,6	3,2934	8,4625
	0,7	8,3215	17,9132
	0,8	12,7258	33,8336
	0,9	37,1657	56,5612
	1	101,2367	84,1267

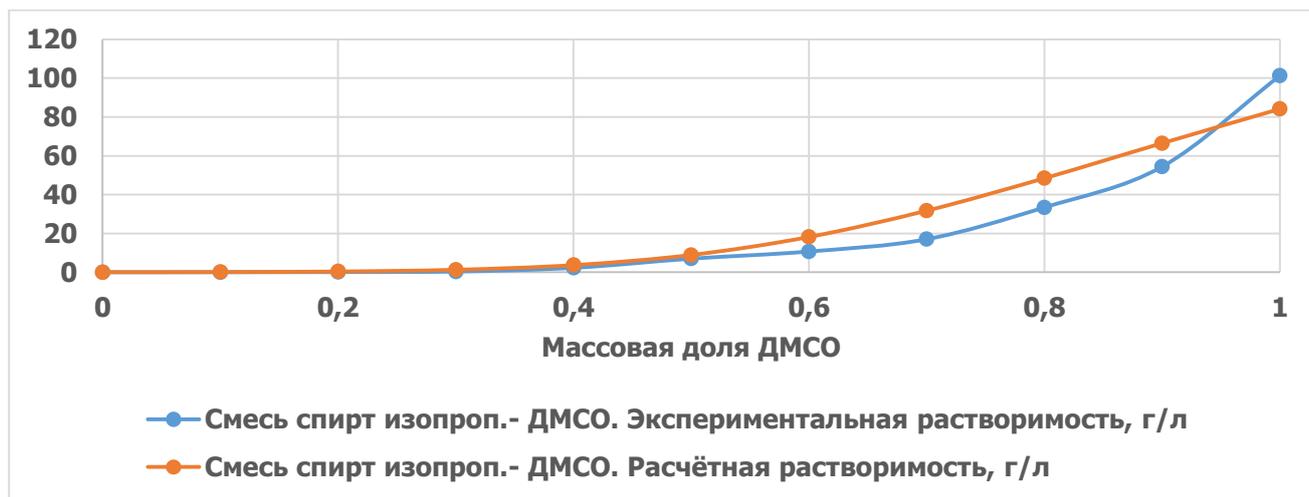


Рисунок 5.6. График сравнения значений растворимости экспериментальных и расчетных в смеси спирт изопропил-ДМСО.

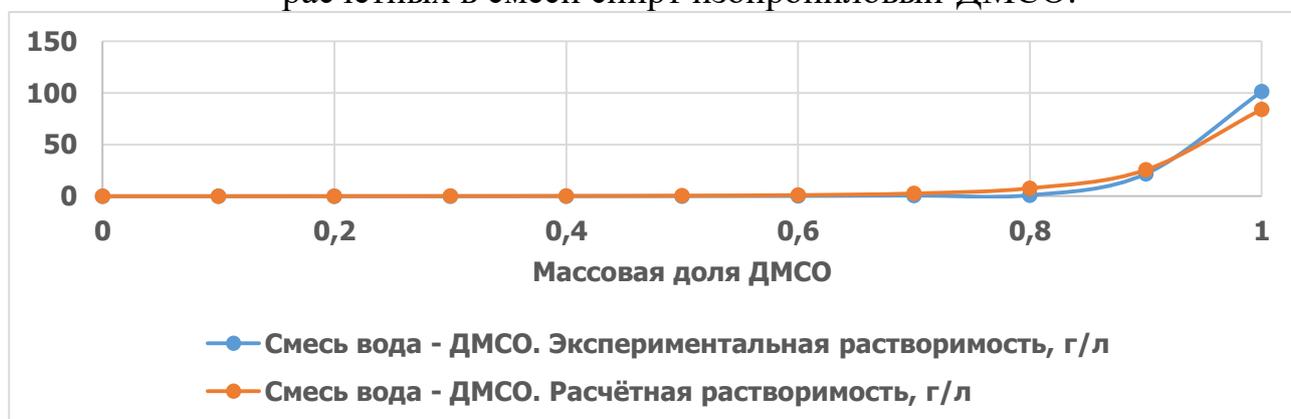


Рисунок 5.7 График сравнения значений растворимости экспериментальных и расчетных в смеси вода-ДМСО.

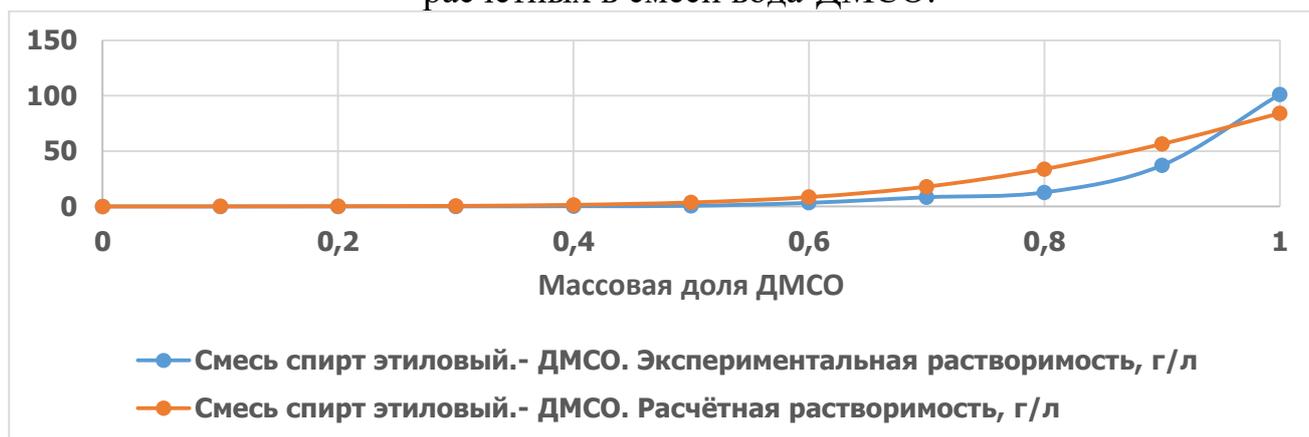


Рисунок 5.8. График сравнения значений растворимости экспериментальных и расчетных в смеси спирт этиловый-ДМСО.

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. Данные по расчетной растворимости диосмина в различных смесях приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4. Растворимость (расчётная) диосмина в смесях растворителей

Мольная доля диметилсульфоксида	Спирт метиловый/ диметилсульфоксид, г/л	Ацетон/ диметилсульфоксид, г/л	Пиридин/ диметилсульфоксид, г/л	Диметилформамид/ диметилсульфоксид, г/л
0	1,31649	1,680945	2,251725	20,36192
0,1	1,788886	5,818054	3,520778	24,67424
0,2	2,585536	13,33254	7,761465	29,56583

Мольная доля диметилсульфоксида	Спирт метиловый/ диметилсульфоксид, г/л	Ацетон/ диметилсульфоксид, г/л	Пиридин/ диметилсульфоксид, г/л	Диметилформамид/ диметилсульфоксид, г/л
0,3	3,936537	23,52454	15,13637	35,0706
0,4	6,235376	35,0296	25,05924	41,18656
0,5	10,13151	46,63394	36,38514	47,89488
0,6	16,61067	57,54337	48,03147	55,15847
0,7	26,95101	67,32286	59,32074	62,92248
0,8	42,36638	75,77112	69,89897	71,11488
0,9	63,26361	82,82197	79,63013	79,64826
1	84,12670	84,12670	84,12670	84,12670

Поскольку спирт метиловый, по прогнозу, является плохим растворителем для диосмина, для растворения последнего в нем необходима существенная доля диметилсульфоксида в смеси.

Как следует из данных таблицы, диосмин хорошо растворим в смесях диметилсульфоксида с ацетоном, пиридином и диметилформамидом. Таким образом, 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, изопропиловый спирт, этиловый спирт 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.

$$X = \frac{M_{\text{ДМСО}} - V * c}{M_{\text{ДМСО}}}$$

где,

X – выход диосмина, %

$M_{\text{ДМСО}}$ – масса диосмина растворимая в 1 литре диметилсульфоксида, г;

V – объем смеси, л.;

c – концентрация диосмина в смеси, г/л

Результаты расчёта представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5. Выход диосмина при переосаждении различными смесями растворителей

Мольная доля диметисульоксида	Объем смеси, л	Выход диосмина из смеси вода / диметисульоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт этиловый / диметисульоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт изопропиловый / диметисульоксида, %	Выход диосмина из смеси спирт метиловый / диметисульоксида, %
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.

5.3. Разработка очистки диосмина

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 (рисунок 5.9).



Рисунок 5.9. Диосмин с примесями без пиридина

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.



(а)



(б)

Рисунок 5.10. Удаление йода из смеси (а) – добавление спирта метилового с нагревом, (б) – осадок после фильтрации.

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 пересаживание диосмина из диметилсульфоксида, растворяя вещество в горячем ($90\text{ }^{\circ}\text{C}$) 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 пересаживания составили 7–8% диосмина-сырца [16, 17].

Общие потери в процессе пересаживания составили 7–8 % диосмина-сырца.

5.4. Анализ диосмина

5.4.1. Анализ диосмина методом ВЭЖХ

Провели качественный анализ 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.

Условия аналитической хроматографии представлены в таблице 5.7: подвижная фаза А - 0,1 % об. ТФУ в сверхчистой воды; подвижная фаза В - 0,1 % об. ТФА в ацетонитриле класса «для ВЭЖХ», скорость подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Чистоту диосмина сравнивали со стандартным рабочим образцом, чистота которого по сертификату $\geq 95\%$.

На рисунке 5.11 представлена хроматограмма стандартного образца диосмина при 254 нм, на рисунке 5.12 - полученной субстанции диосмина. Время удержания основного компонента – диосмина (21 мин), совпадает с временем удержания полученной субстанции.

Таблица 5.6. Содержание диосмина

Наименование вещества	$t_{ст}$	t_x	$S_{ст}, mV/c$	$S_x, mV/c$
Диосмин	21,05	21,03	9118	8962

$t_{ст}$ – время удержания вещества стандартного образца, мин

t_x – время удержания вещества полученной субстанции, мин

$S_{ст}$ – площадь пика стандарта, mV/c

S_x – площадь пика полученной субстанции, mV/c

Для стандартизации метода ВЭЖХ, к полученной субстанции добавили 0,05 мг стандартного образца и проверили изменение. Время удержания пиков не изменилось, площадь увеличилась.

Чистота полученного диосмина по методу ВЭЖХ составила не менее 90 %.

Таблица 5.7. Условия аналитической ВЭЖХ

Состав подвижной фазы, %	Время, мин.
5	0
5	5
100	45.75
100	50
5	60
5	65

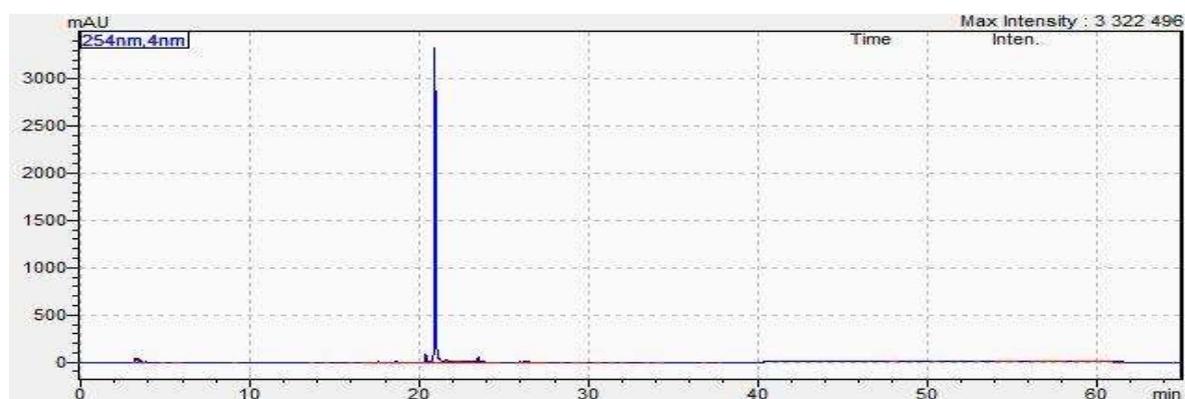


Рисунок 5.11. Хроматограмма стандартного образца диосмина

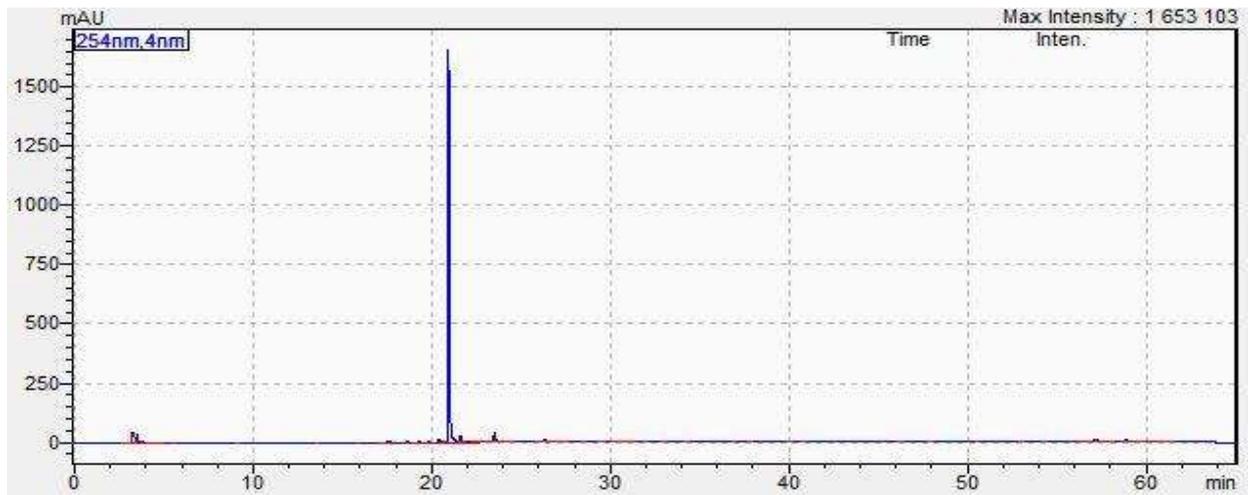


Рисунок 5.12. Хроматограмма синтезированного диосмина

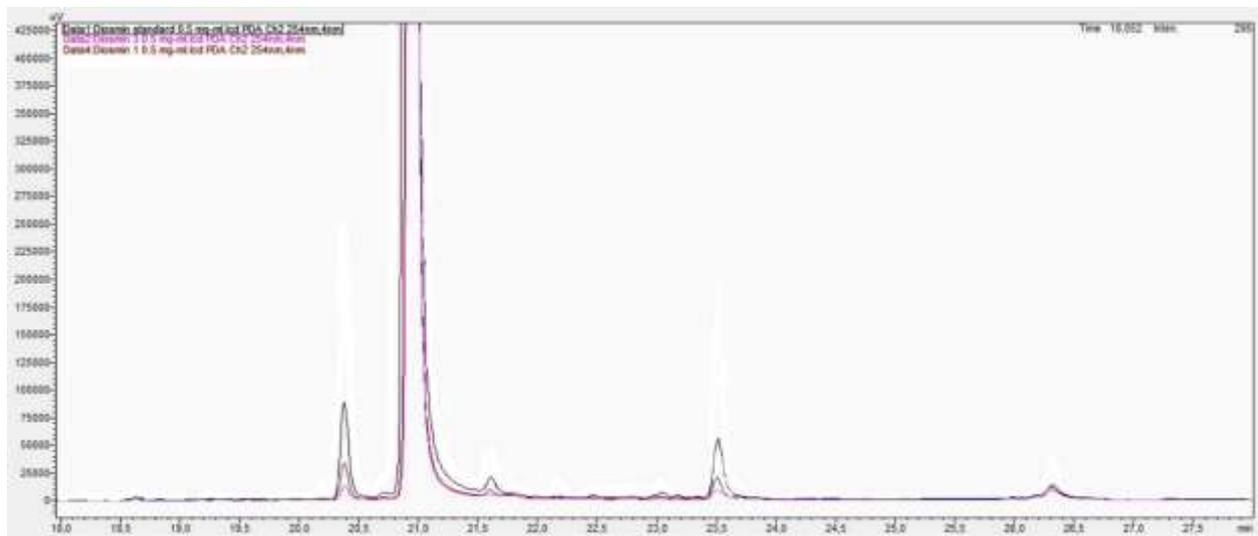


Рисунок 5.13. Хроматограмма полученной субстанции после добавления 0,5 мг стандартного образца.

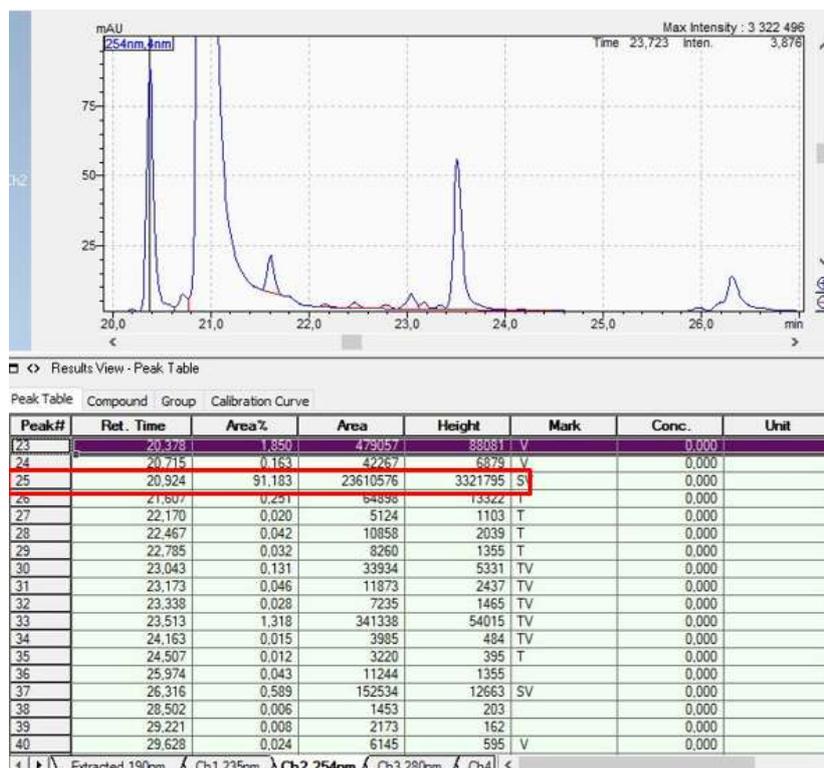


Рисунок 5.14. Площадь пика стандартного образца диосмина.

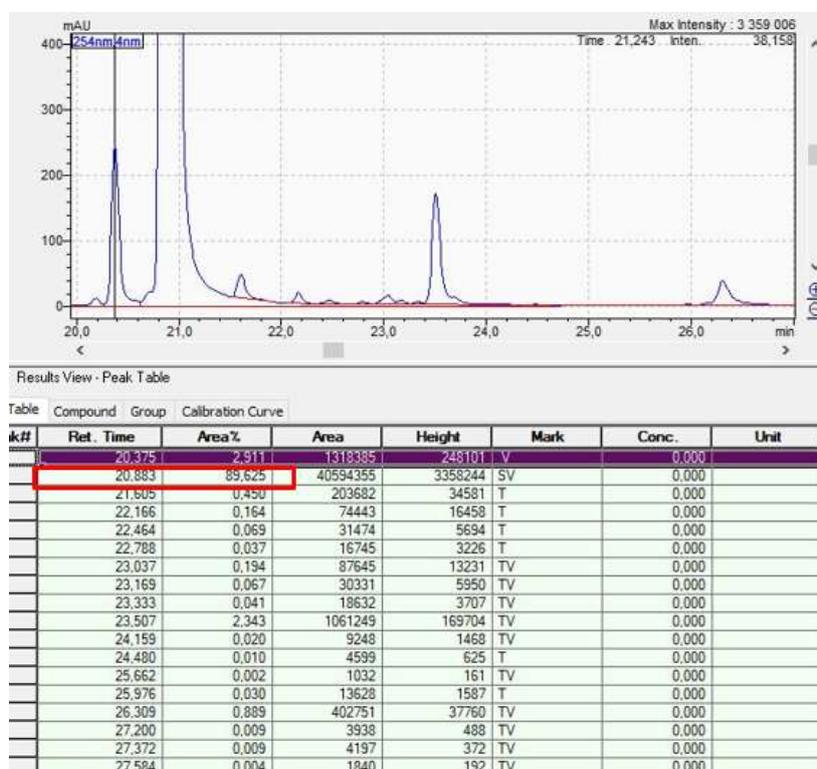


Рисунок 5.15. Площадь пика полученной субстанции диосмина.

5.4.2. Анализ диосмина методом ИК-спектроскопии

ИК-спектроскопию полученной субстанции проводили согласно ФС.2.1.0665 «Диосмин». Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 cm^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца диосмина.

Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом (1 мг субстанции в 300 мг калия бромида) по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца диосмина. На рисунке представлены 2 ИК-спектра полученной субстанции и стандартного образца диосмина. Черным цветом обозначен стандартный образец, красным – полученная субстанция.

ИК-спектр полученной субстанции соответствует спектру стандартного образца диосмина.

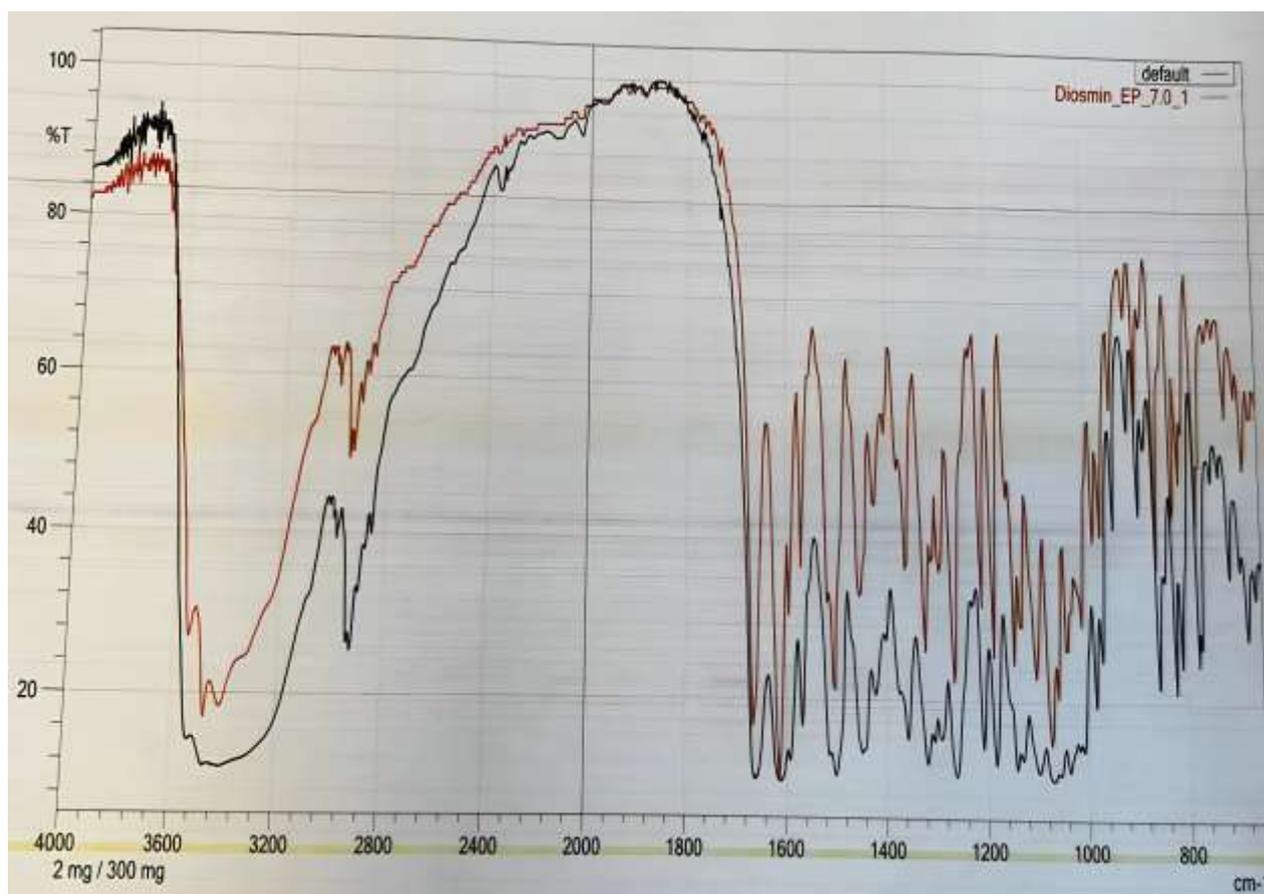


Рисунок 5.16. ИК-спектр полученного диосмина и стандартного образца

5.4.3. Анализ остаточных органических растворителей

Методом ГЖХ проводили определение остаточных органических растворителей в образцах субстанции диосмина.

2 мл стандартного водного раствора, содержащего спирт метиловый ($c = 0,158$ мг/мл), спирт этиловый ($c = 0,079$ мг/мл), н-бутанол ($c = 0,032$ мг/мл), пиридин ($c = 0,039$ мг/мл), гексан ($c = 0,026$ мг/мл) и хлороформ ($c = 0,056$ мг/мл) помещали во флакон для парофазного анализа, закрывали пробкой и герметично укупоривали.

Около 0,2 г субстанции помещали во флакон для парофазного анализа, добавляли 2,0 мл воды очищенной, закрывали пробкой и герметично укупоривали.

Хроматографические условия

Колонка	капиллярная ZB-624 30 м, 0,53 мм, 3 мкм
Газ-носитель	азот, 3 мл/мин, деление потока 1:5
Температура термостата колонки	40 °С в течение 15 минут, увеличение температуры со скоростью 35 °С/мин до 240 °С, затем 5 минут при конечной температуре
Температура инжектора	200 °С
Температура детектора	260 °С
Детектор	ионизационно-пламенный, расход водорода – 40 мл/мин, расход воздуха – 400 мл/мин
Парофазный дозатор	
Температура термостатирования образца	95 °С
Время термостатирования	30 мин

Температура иглы	110 °С
Температура линии переноса	130 °С
Время нагнетания	2 мин
Ввод пробы	0,08 мин
Давление	17 psi
Время хроматографирования	25 мин

Хроматографировали паровую фазу стандартного раствора и испытуемого раствора.

Таблица 5.8. Результаты исследования: стандартный раствор

Компонент	Спирт метиловый	Спирт этиловый	Гексан	Пиридин
Время удерживания, мин	3,71	5,05	8,43	18,32
Концентрация, мг/мл	0,158	0,079	0,026	0,039
Площадь пика, мВ·с	278602	306299	618289	362559
	276196	299759	630437	374681
	275281	303320	622576	376548
Средняя площадь пика, мВ·с	276693	303126	623767	371263

*Результаты исследования: испытуемый раствор
Образец 1 – очищенный диосмин*

Таблица 5.9. Результаты исследования очищенного диосмина

Образец	1	1
Масса навески, мг	207,6	203,0
S спирта метилового, мВ·с	-	-
Содержание, ppm	-	-
S спирта этилового, мВ·с	9260	10395
Содержание, ppm	23	27
S гексана, мВ·с	-	-
Содержание, ppm	-	-
S пиридина, мВ·с	-	-
Содержание, ppm	-	-

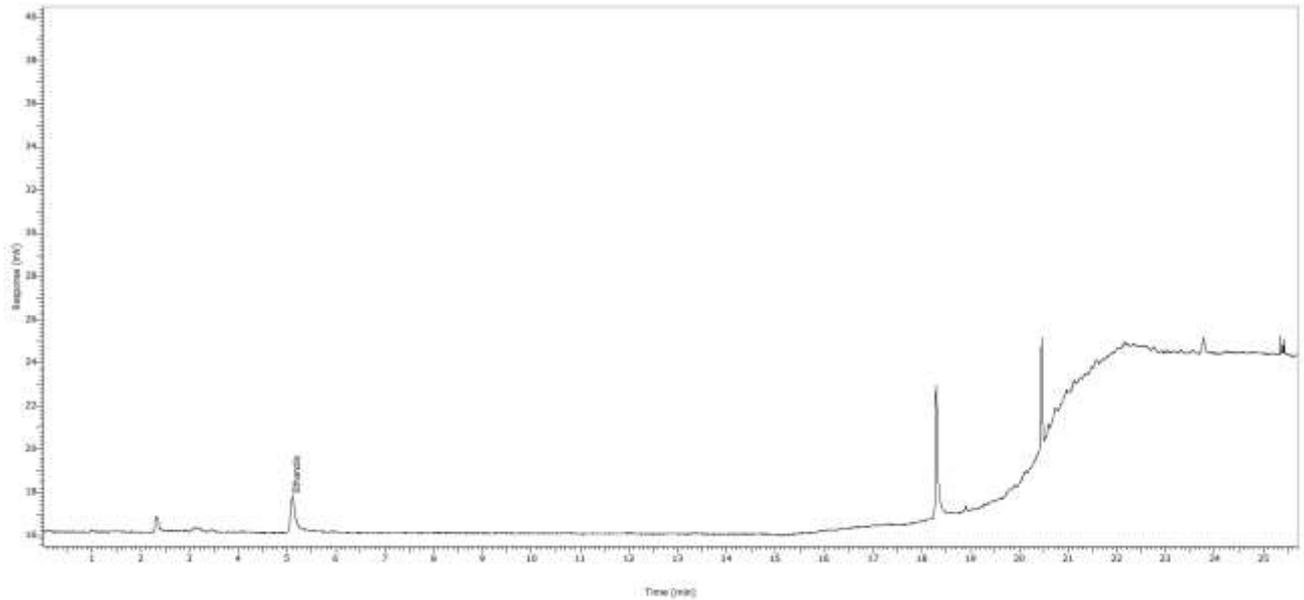


Рисунок 5.17. Хроматограмма очищенного диосмина

В субстанции диосмина присутствуют следы спирта этилового, однако его количество не превышает нормативного.

Технологическая схема производства гесперидина и диосмина представлена на рисунке 23.

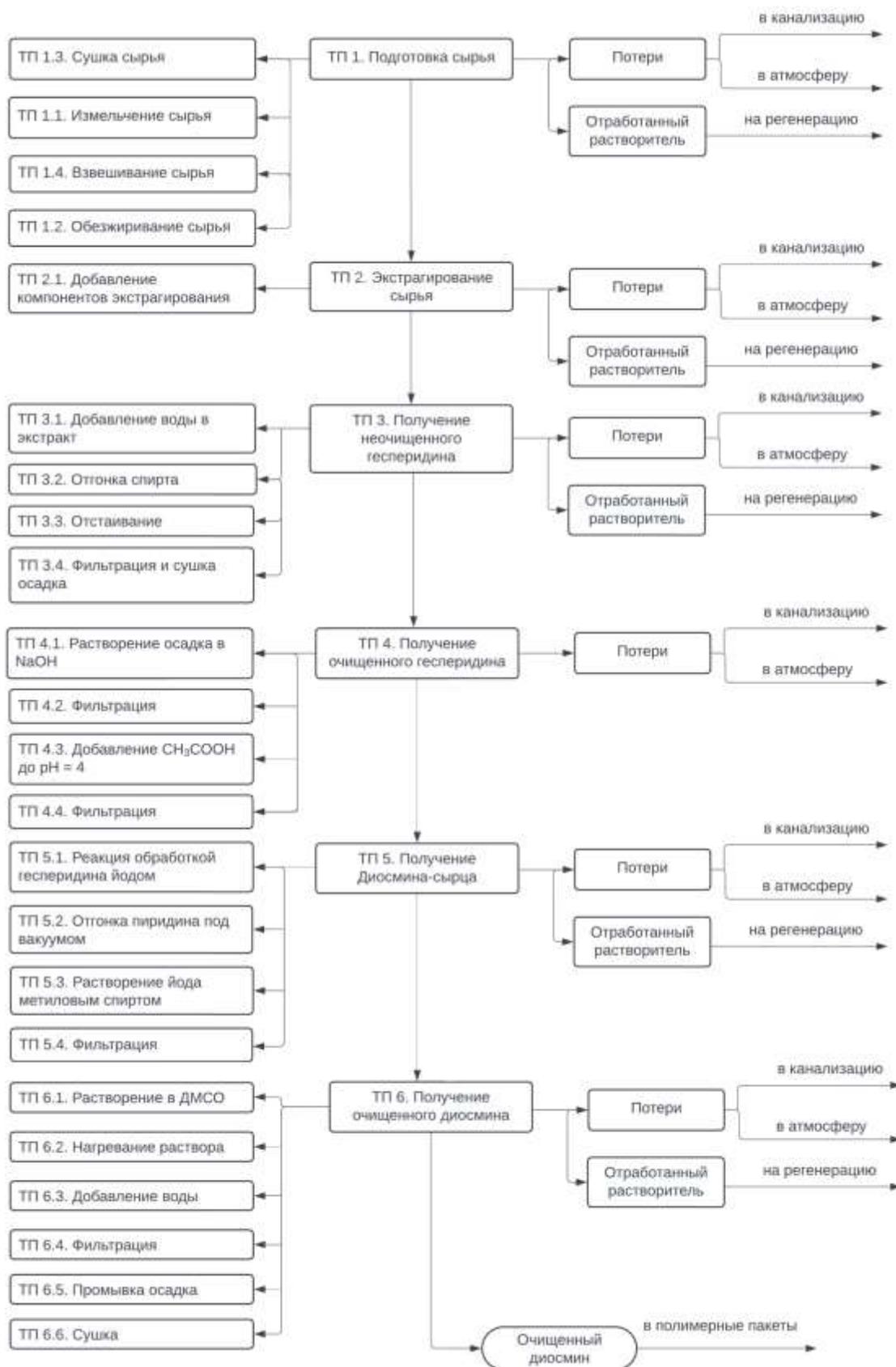


Рисунок 5.18. Технологическая схема производства диосмина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги диссертационной работы сводятся к следующим основным выводам:

1. Изучен процесс сушки свежей кожуры апельсина. Показано, что оптимальной температурой является температура 55 °С, 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/м³, коэффициент прессуемости – 3,93. В ходе фитохимического анализа сырья установлено, что содержание флавоноидов в пересчёте на гесперидин составляет 3,20±0,09 %, содержание гесперидина – 1,37±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 °С, скорость перемешивания – 200 об/мин, время – 2 часа. Определено влияние параметров экстрагирования методом мацерации на выход гесперидина из растительного сырья: температура – 55±5 °С, скорость

перемешивания – 200 об/мин. Эффективное соотношение сырья: 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 «Соклет» с обогреваемой камерой, позволяющая поддерживать температуру в экстракционной камере - 55 ± 5 °С. 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 использованием 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 массообъёмные 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Государственная фармакопея РФ XV издание. Том 1-2. // Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> (дата обращения: 24.06.2024).
3. Евсеева, О. С. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода Citrus/ О. С. Евсеева, О. А. Андреева, Э. Т. Оганесян // Актуальные проблемы медицины. - 2013. - №25. - С. 168.
4. Каухова, И.Е., Разработка условий экстрагирования череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы / И.Е. Каухова, Е.К. Новикова, Д.А. Чачин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – Т. 3, - С. 64-67.
5. Маркезе, Ф. На Сицилии по-новому взглянули на апельсиновую кожуру // BBC. – 2017. – URL: <https://www.bbc.com/russian/features-41035530>. (Дата обращения: 15.03.2024).
6. Патент "Промышленный способ получения фармакопейного диосмина и его кристаллическая форма (варианты)" от 2013 № RU2481353C1
7. Поставки фармзубстанции в Россию в мае вернулись к докризисному уровню // Фарммедпром. - 13.07.2022. - URL: <https://pharmmedprom.ru/news/postavki-farmsubstantsii-v-rossiyu-v-mae-vernulis-k-dokrizisnomu-urovnyu/>. (Дата обращения: 12.01.2024).
8. Сорокин, В. В. Экстрагирование растительного сырья системами ограниченно смешивающихся растворителей в технологии сухих экстрактов на примере зверобоя продырявленного и клевера лугового: дис. канд. фарм. наук: СПб, 2009. - 198 с.

9. Статья, Р. Препараты - лидеры российского фармацевтического рынка в 2017 году // РЕМЕДИУМ. - 2018. - №13S. - С. 114-156.

10. 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.

11. Талибов, О.Б Диосмин в лечении венозной патологии: основы фармакокинетики и фармакодинамики // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. . - 2019. - №3. - С. 135-140.

12. 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.

13. 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». - СПб.: СПХФУ, 2021. - С. 250-252.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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. – DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1585.

19. Açıkalın, K. Evaluation of orange and potato peels as an energy source: a comprehensive study on their pyrolysis characteristics and kinetics // Biomass Conv. Bioref. — 2022. — Т. 12. — С. 501–514.

20. Al-Ashaal, H.A., El-Sheltawy, Shakinaz T. Antioxidant capacity of hesperidin from Citrus peel using electron spin resonance and cytotoxic activity against human carcinoma cell lines // Pharmaceutical Biology. — 2011. — Т. 49, № 3. — С. 276–282.

21. Albach, R.F., Redman, G.H., Cruse, R.R., Petersen, H.D. Seasonal variation of bitterness components, pulp, and vitamin C in Texas commercial citrus juices // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 1981. — T. 29. — C. 805–808.
22. ANSYS Fluent Theory Guide // Available online: <http://www.pmt.usp.br/ACADEMIC/martoran/NotasModelosGrad/ANSYS%20Fluent%20Theory%20Guide%2015.pdf> (дата обращения: 03.12.2022).
23. Anwer, M.K., Shakeel, F. Measurement and correlation of solubility of diosmin in four pure solvents and β -cyclodextrin solution at 298.15 K to 333.15 K // *Chinese Journal of Chemical Engineering*. — 2015.
24. Bibi, Y., Nisa, S., Chaudhary, F.M., Zia, M., Ahmad, S. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Citrus aurantium* var. *dulcis* (L.), commonly known as blood orange // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2014. — T. 27, № 4. — C. 1153–1160.
25. Boudhrioua, Nourhène. Comparison of the efficiency of different extraction methods on antioxidants of Maltese orange peel // *International Journal of Food and Nutritional Science*. — 2016. — T. 3. — C. 1–13.
26. Capello, Christian, Fischer, Ulrich, Hungerbuhler, Konrad. What is a green solvent. A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents // *Green Chemistry*. — 2007. — T. 9.
27. Caré, Flore, Sangaré, Diakaridia, Bostyn, Stéphane, Atwi-Ghaddar, Sirine, Lafite, Pierre, Buron, Frédéric // *Food and Bioproducts Processing*. — 2023. — T. 141. — C. 185–198.
28. Chaudhri, V.K., Hussain, Z., Pandey, A., Khan, R., Srivastava, A.K. Isolation and characterization of hesperidin from the dried orange peel // *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. — 2016. — T. 6. — C. 15–18.
29. Cheigh, Chan-Ick, Chung, Eun-Young, Chung, Myong-Soo. Enhanced extraction of flavanones hesperidin and narirutin from *Citrus unshiu* peel using

subcritical water // *Journal of Food Engineering*. — 2012. — T. 110, № 3. — C. 472–477.

30. Chen, C.Y., Milbury, P.E., Lapsley, K., Blumberg, J.B. Flavonoids from almond skins are bioavailable and act synergistically with vitamins C and E to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation // *The Journal of Nutrition*. — 2005. — T. 135, № 6. — C. 1366–1373.

31. Di Mauro, Alfio, Fallico, Biagio, Passerini, Amedeo, Rapisarda, Paolo, Maccarone, Emanuele. Recovery of hesperidin from orange peel by concentration of extracts on styrene–divinylbenzene resin // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 1999. — T. 47. — C. 4391–4397.

32. Dugo, G., Di Giacomo, A. (Eds.). *Citrus: The genus Citrus* / G. Dugo, A. Di Giacomo (Eds.). — London : CRC Press, Taylor and Francis, 2002. — C. 169–170.

33. Escobedo-Avellaneda, Z., Gutiérrez-Urbe, J., Valdez-Fragoso, A., Torres, J. A., Welte-Chanes, J. Phytochemicals and antioxidant activity of juice, flavedo, albedo and comminuted orange // *Journal of Functional Foods*. — 2014. — T. 6. — C. 470–481.

34. Garcia-Castello, E.M., Rodriguez-Lopez, A.D., Mayor, L., Ballesteros, R., Conidi, C., Cassano, A. Optimization of conventional and ultrasound assisted extraction of flavonoids from grapefruit (*Citrus paradisi* L.) solid wastes // *LWT — Food Science and Technology*. — 2015. — T. 64, № 2. — C. 1114–1122.

35. Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J., Singla, A.K. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin // *Phytotherapy Research*. — 2001. — T. 15, № 8. — C. 655–669.

36. Girenavar, B., Jayaprakasha, G.K., Patil, B.S. Influence of pre- and post-harvest factors and processing on the levels of furocoumarins in grapefruits (*Citrus paradisi* Macfed.) // *Food Chemistry*. — 2008. — T. 111. — C. 387–392.

37. González-Sarriás, A., Giménez-Bastida, J.A., García-Conesa, M.T., Gómez-Sánchez, M.B., García-Talavera, N.V., Gil-Izquierdo, A., Sánchez-Alvarez,

C., Fontana-Compiano, L.O., Ruiz-Larrea, M.B. Hesperidin: A metabolic and nutritional approach for chronic disease // *Current Medicinal Chemistry*. — 2010. — T. 17, № 36. — C. 4667–4681.

38. Green, C.O., Wheatley, A.O., Osagie, A.U., Morrison, E.Y.S., Asemota, H.N. Determination of polymethoxylated flavones in peels of selected Jamaican and Mexican citrus (*Citrus* spp.) cultivars by high-performance liquid chromatography // *Biomedical Chromatography*. — 2007. — T. 21. — C. 48–54.

39. Guo, Xiaoyan, et al. Application of response surface methodology to optimize ultrasound-assisted extraction of flavonoids from mandarin peel // *Food Chemistry*. — 2013. — T. 141, № 3. — C. 2628–2635.

40. Hagen, R.E., Dunlap, W.J., Wender, S.H. Seasonal variation of naringin and certain other flavanone glycosides in juice sacs of Texas Ruby Red grapefruit // *Journal of Food Science*. — 1966. — T. 31. — C. 542–547.

41. Hassan, B.A., Hamed, F.M., Alyaseen, Firas. Phytochemical screened, characterization and antibacterial activity of hesperetin and hesperidin extracted and isolated from dried oranges peels // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. — 2018. — T. 9. — C. 1362–1367.

42. Hilal, M., Rodríguez-Montelongo, L., Rosa, M., González, J.A., Interdonato, R., Rapisarda, V.A., Prado, F.E. Solar and supplemental UV-B radiation effects in lemon peel UV-B-absorbing compound content — Seasonal Variations // *Photochemistry and Photobiology*. — 2008. — T. 84. — C. 1480–1486.

43. Iglesias-Carres, L., Mas-Capdevila, A., Bravo, F.I., Aragonès, G., Muguerza, B., et al. Optimization of a polyphenol extraction method for sweet orange pulp (*Citrus sinensis* L.) to identify phenolic compounds consumed from sweet oranges — 2019.

44. Inamuddin, Abdullah M., Asiri, Arun M., Isloor, N. Green sustainable process for chemical and environmental engineering and science: supercritical carbon dioxide as green solvent // *British Library Cataloguing-in-Publication Data*. — 2020. — C. 357–377.

45. Inoue, T., Tsubaki, S., Ogawa, K., Onishi, K., Azuma, J.-i. Isolation of hesperidin from peels of thinned Citrus unshiu fruits by microwave-assisted extraction // *Food Chemistry*. — 2010. — T. 123, № 2. — C. 542–547.
46. Jiménez-Carvelo, Ana Maria, et al. Analysis of terpenes in citrus fruits using gas chromatography with vacuum ultraviolet detection // *Journal of Separation Science*. — 2018. — T. 41, — C. 203–212.
47. Kammoun Bejar, Asma, Ghanem, Nesrine, Mihoubi, Daoued, Kechaou, Nabil, Boudhrioua Mihoubi, Nourhène. Effect of infrared drying on drying kinetics, color, total phenols and water and oil holding capacities of orange (*Citrus sinensis*) peel and leaves // *International Journal of Food Engineering*. — 2011. — T. 7, № 5.
48. Khan, Muhammad Kamran et al. Effect of novel technologies on polyphenols during food processing // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. — 2018. — T. 45. — C. 361–381.
49. Kim, D.S., Lim, S.B. Extraction of flavanones from immature Citrus unshiu pomace: process optimization and antioxidant evaluation // *Scientific Reports*. — 2020. — T. 10. — C. 19-95.
50. Kimball, D.A. Brix/Acid ratio correlation with climatic data for California Navel and Valencia oranges // *The Citrus Industry*. — 1984. — T. 65. — C. 26–29.
51. Kordoghli, S., Fassatoui, E., Largeau, J. F., Khiari, B. Slow pyrolysis of orange peels blended with agro-food wastes: characterization of the biochars for environmental applications // *Comptes Rendus. Chimie, Materials and Clean Processes for Sustainable Energy and Environmental Applications*. — 2023. — T. № 26(C1). — C. 37–51.
52. Lahmer, Nawal., Belboukhari, Nasser., Cheriti, K., Sekkoum, Khaled. Hesperidin and hesperitin preparation and purification from citrus sinensis peels // *Der Pharma Chemica*. — 2015.— T. 7.— C. 1–4.
53. Latif, Sajid, Romuli, Sebastian, Barati, Ziba, Müller, Joachim. CFD assisted investigation of mechanical juice extraction from cassava leaves and

characterization of the products // *Food Science & Nutrition*. — 2020. — T. 8, № 7. — C. 3089–3098.

54. Lehr, Annemarie, Janiga, Gábor, Seidel-Morgenstern, Andreas, Thévenin, Dominique. CFD simulation of a solid-liquid counter-current screw extractor // *Computer Aided Chemical Engineering*. — 2020. — T. 48. — C. 223–228.

55. Li, B.B., Smith, B., Hossain, Md. M. Extraction of phenolics from citrus peels: I. Solvent extraction method // *Separation and Purification Technology*. — 2006. — T. 48, № 2. — C. 182–188.

56. Liu, Li; Barigou, Mostafa (2013). Numerical modelling of velocity field and phase distribution in dense monodisperse solid–liquid suspensions under different regimes of agitation: CFD and PEPT experiments // *Chemical Engineering Science*.— T. 101.— C. 837–850.

57. Luengo, Elisa, Álvarez, Ignacio, Raso, Javier. Improving the pressing extraction of polyphenols of orange peel by pulsed electric fields // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. — 2013. — T. 17. — C. 79–84.

58. Manthey, J.A., Grohmann, K. Concentrations of hesperidin and other orange peel flavonoids in citrus processing byproducts // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2013. — T. 61, № 36. — C. 8667–8673.

59. Maricela Toma, M., Vinatoru, L., Paniwnyk, T., Mason, T.J. Investigation of the effects of ultrasound on vegetal tissues during solvent extraction // *Ultrasonics Sonochemistry*. — 2001. — T. 8, № 2. — C. 137–142.

60. Martín, M.A., Ramos, S., Mateos, R., Izquierdo-Pulido, M., Bravo-Clemente, L. Evaluation of the bioaccessibility of flavanones and flavones in orange juice by an in vitro digestion model // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2013. — T. 61, № 28. — C. 6822–6829.

61. Method for industrially preparing citrus flavone bulk drug // *Patent China CN114306363B*. — 2022.

62. Method for producing diosmin // Patent China CN2011100272479A. — 2012.
63. N. M'hiri, I. Ioannou, N. Mihoubi Boudhrioua, M. Ghoul. Effect of different operating conditions on the extraction of phenolic compounds in orange peel // *Food and Bioproducts Processing*. — 2015. — T. 96. — C. 161–170.
64. Paul, Edward L. *Handbook of industrial mixing: science and practice* / Edward L. Paul, Victor A. Atiemo-Obeng, Suzanne M. Kresta – Wiley- Interscience, 2003. – C. 1377.
65. Process for extracting hesperidin and tangerine peel yellow pigment from orange peel // Patent China CN104447912A. — 2013.
66. Process for the preparation of diosmin // Patent France WO2010092592A2. — 2011.
67. Processo de obtenção de bioflavonóides cítricos, notadamente hesperidina, a partir de polpa cítrica peletizada e resíduos de frutas cítricas // Patent Brasil PI 0704708-8 A2. — 2009.
68. Pulidori, E. Thermochemical evaluation of different waste biomasses (citrus peels, aromatic herbs, and poultry feathers) towards their use for energy production // *Thermo*. — 2023. — T. 3, № 1. — C. 66–75.
69. Rosa, J., Ruiz-Palomino, P., Arriola, E., García-Fajardo, J., Sandoval, G., Guatemala-Morales, G. A green process for the extraction and purification of hesperidin from Mexican lime peel (*Citrus aurantifolia* Swingle) that is extendible to the citrus genus // *Processes*. — 2018. — T. 6. — № 266. — C. 1–12.
70. Safdar, M., Kausar, T., Jabbar, S., Mumtaz, A., Ahad, K., Saddozai, A. Extraction and quantification of polyphenols from kinnow (*Citrus reticulata* L.) peel using ultrasound and maceration techniques // *Journal of Food and Drug Analysis*. — 2016.
71. Schieber, A., Keller, P., Carle, R. Determination of phenolic acids and flavonoids of apple and pear by high-performance liquid chromatography // *Journal of Chromatography*. — 2001. — T. 910. — C. 265–273.

72. Sharma, A., Sharma, R., Sharma, M., Kumar, M., Barbhai, M. D., Lorenzo, J. M., Sharma, S., Samota, M. K., Atanassova, M., Caruso, G., Naushad, M., Radha, Chandran, D., Prakash, P., Hasan, M., Rais, N., Dey, A., Mahato, D. K., Dhupal, S., Singh, S., Senapathy, M., Rajalingam, S., Visvanathan, M., Saleena, L. A. K., Mekhemar, M. Carica papaya L. leaves: deciphering its antioxidant bioactives, biological activities, innovative products, and safety aspects // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. — 2022. — Т. 2022. — ID 2451733.

73. Sharma, P., Pandey, P., Gupta, R., Roshan, S., Garg, A., Shukla, A., Pasi, A. Isolation and characterization of hesperidin from orange peel // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. — 2013. — Т. 3. — № 12. — С. 3892–3897.

74. Sheng, Changdong, Azevedo, J.L.T. Estimating the higher heating value of biomass fuels from basic analysis data // *Biomass and Bioenergy*. — 2005. — Т. 28, № 5. — С. 499–507.

75. Srilatha, D., Nasare, M., Borra, N., Valluri, P., Diwan, P. Development and validation of UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of hesperidin and diosmin in the pharmaceutical dosage form // *ISRN Spectroscopy*. — 2013. — С. 1–4.

76. Srinivasa, T., Jayanti, S. An Eulerian/Lagrangian study of solid suspension in stirred tanks // *Wiley InterScience*. — 2007. — № 9. — С. 2461–2468.

77. Strenk, F. Перемешивание и аппараты с мешалками / Ф. Стренк. — Польша : [б. и.], 1971. — Перевод с польского под редакцией И. А. Щупляка. — М.: Химия, 1975. — С. 373.

78. Thabet, S. Computational fluid dynamics: science of the future // *International Journal of Research and Engineering*. — 2018. — № 6. — С. 430–433.

79. Victor, M. M., David, J. M., Sakukuma, M. C. K., França, E. L., Nunes, A. V. J. A simple and efficient process for the extraction of naringin from grapefruit peel waste // *Green Processing and Synthesis*. — 2018. — Т. 7, № 6. — С. 524–529.

ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ
 Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ
 Минздрава России,
 д.фарм.н., профессор
 И.А. Наркевич
 «15» _____ 2025 г.



**Акт внедрения
 результатов научно-практической работы
 в учебный процесс**

Комиссия в составе:

Председателя	проректора по учебной работе, кандидата фармацевтических наук, доцента	Ю.Г. Ильиновой
и членов комиссии	заведующего аспирантурой, кандидата технических наук	Н.Е. Шашкиной
	директора департамента управления образовательной деятельностью	Т.С. Рябовой

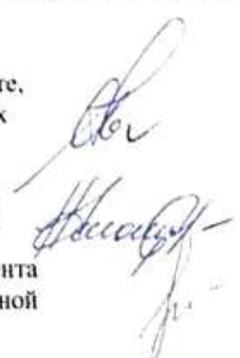
назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «06» марта 2025 г. № 100, составила акт о нижеследующем.

Результаты диссертационного исследования Турманидзе Георгия Нодаровича на тему «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина» представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а именно:

- конструкция модернизированного оборудования – установка типа «Сокелет» с обогреваемой камерой;
- технология экстрагирования на установке типа «Сокелет» с обогреваемой камерой

внедрены в учебный процесс на факультете промышленной технологии лекарств в лабораторную работу «Изучение аппаратного оформления процессов экстрагирования» по учебной дисциплине «Массообменные процессы и аппараты химической технологии» в рамках программы высшего образования – 18.03.01 Химическая технология по специальности «Производство фармацевтических препаратов», «Химическая технология лекарственных веществ» очной формы обучения.

Председатель	проректор по учебной работе, кандидат фармацевтических наук, доцент	Ю.Г. Ильинова
члены комиссии	заведующий аспирантурой, кандидат технических наук	Н.Е. Шашкина
	директор департамента управления образовательной деятельностью	Т.С. Рябова





«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ЗАО «ВИФИТЕХ»
42279, Московская область, Серпуховский район,
Оболенск, ГИЦ ИМБ, корп. 84)

С.А. Постельников

«02» июля 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Технологическое решение, включающее использование оригинальных конструкций оборудования и технологии, направленное на получение очищенной субстанции гесперидина из флаведо и альбедо апельсина сладкого (*citrus sinensis*).

Авторы (разработчики): Турманидзе Георгий Нодарович – ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Сорокин Владислав Валерьевич - кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Учреждение-разработчик: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет»; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

Источники информации: Материалы кандидатской диссертации Г.Н Турманидзе, научные статьи по теме исследования.

Где внедрено: Фармацевтическое предприятие ЗАО «ВИФИТЕХ».

Цель внедрения: Апробация технологического решения, включающего использование оригинальных конструкций оборудования (модернизированной установки типа «Сокслет» с обогреваемой камерой, перемешивающих устройств оригинальной конструкции) и технологии в области получения очищенной субстанции гесперидина из флаведо и альбедо апельсина сладкого (*citrus sinensis*) на ЗАО «ВИФИТЕХ».

Ответственный за внедрение: Заместитель генерального директора по науке, начальник лаборатории ОКК ЗАО «ВИФИТЕХ», доктор фармацевтических наук, профессор РАН И.Н. Зилфикаров.

Эффективность и значимость внедрения: Разработанное технологическое решение позволяет при экстрагировании спиртом этиловым концентрированным при температуре 72 ± 3 °С при однократной перекристаллизации получать субстанцию гесперидина с высоким выходом (до $90\pm 5\%$ от содержания в сырье) и чистотой до $92\pm 3\%$, которая после очистки может использоваться в качестве исходного сырья для синтеза диосмина. Установлена возможность интенсифицировать процессы экстракции и растворения активных веществ путём подбора перемешивающих устройств методом вычислительной гидродинамики. Показана перспективность использования модернизированного аппарата типа «Сокслет» с обогревающей экстракционной камерой для селективного (направленного) извлечения активных веществ из растительного сырья, а также возможность использования результатов прогнозирования растворимости на основе термодинамических моделей в технологии очистки и выделения БАВ.

Заместитель генерального директора по науке,
начальник лаборатории ОКК ЗАО «ВИФИТЕХ»,
доктор фармацевтических наук, профессор РАН

И.Н. Зилфикаров