

УДК 66.06.061.4

ГРАБОВ Л.Н., МЕРЩИЙ В.И.,
ПОСУНЬКО Д.В., МАЛЫШЕВА А.В.*Институт технической теплофизики НАН Украины*

ТЕРМОДИФФУЗИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И УСТАНОВКА ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Проведено аналіз сучасних тенденцій використання різноманітних розчинників при екстрагуванні лікарської рослинної сировини. Описано термодифузійну технологію та установку вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. Показано перспективність застосування зріджених газів при виробництві фітопрепаратів.

Проведен анализ современных тенденций использования различных растворителей при экстрагировании лекарственного растительного сырья. Описана термодиффузионная технология и установка извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья. Показана перспективность применения сжиженных газов при производстве фитопрепаратов.

Analysis of the modern tendencies of using various solvents in the extraction of medicinal vegetative raw materials is carried out. The thermodiffusion technology and installation for the extraction of biologically active substances from medicinal vegetative raw materials are described. Good prospects of the application of liquefied gases in the production of phytopreparations are shown.

БАВ – биологически активные вещества;
ЛРС – лекарственное растительное сырьё;

ФП – фитопрепараты.

ФП составляют около 40% номенклатуры лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. По данным ВОЗ, около 80% населения при первичной медико-санитарной помощи пользуются, в основном, традиционными медикаментами природного происхождения [1]. Потребность населения в препаратах природного происхождения удовлетворяется неполностью, в частности, это происходит из-за дефицита ЛРС. Номенклатура и объем предложений на рынке ЛРС не соответствуют потребности, рост которой отмечается в последние годы [2].

ФП содержат комплекс БАВ и характеризуются широким спектром фармацевтического действия, эффективностью, малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний. Лечебное действие ФП обусловлено не каким-либо одним действующим веществом, а всем комплексом находящихся в них БАВ, усиливающих, ослабляющих или видоизменяющих действия основных веществ.

Экстракция (от лат. *extragere* – извлекаю, вытягиваю) – это процесс извлечения БАВ из растительного и животного материала с помощью экстрагента (извлекателя, растворителя). Характеристики экстрагента оказывают большое влияние на качество выходного продукта и на весь процесс экстракции в целом.

Экстрагент должен отвечать следующим требованиям:

- экстрагировать (растворять максимальное количество действующих веществ и минимальное – балластных);
- легко проникать (диффундировать через стенки клетки);
- быть физиологически индифферентным, не оказывать вредного воздействия на макроорганизм (человека, животного);
- не должен взаимодействовать с экстрагируемыми веществами – быть химически индифферентным;
- должен быть летучим, т.е. иметь низкую температуру кипения;
- быть пожаро- и взрывобезопасным;

- быть доступным, дешевым;
- препятствовать развитию микроорганизмов, грибков, плесени.

В настоящее время в производстве ФП для извлечения БАВ из ЛРС широко используются органические растворители. В условиях промышленного производства настоек, а особенно жидких и густых экстрактов, комплекс действующих веществ извлекается на 40...50%. Из-за несовершенства отдельных стадий производства и неполной регенерации органических растворителей значительная часть их попадает с промышленными стоками в воду и с вентиляционными выбросами – в атмосферу. Как известно, большинство органических растворителей токсичны, огне- и взрывоопасны. Процесс экстрагирования продолжителен во времени, а для удаления растворителей из экстрактов требуется создание высоких температур, что разрушающе действует на извлекаемые вещества и требует дополнительных энергетических затрат.

Многообразие требований, предъявляемых к экстрагентам, приводит к тому, что найти универсальное вещество, отвечающее всем требованиям, невозможно, поэтому выбор экстрагента в разных случаях решается особо, с учетом сырья и целевого продукта.

В последнее время, наряду с широко известными экстрагентами, применяются новые способы экстракции с помощью сжиженных газов. Экстракция сжиженными газами – один из новейших и перспективных способов экстракции материала, содержащего летучие и неустойчивые вещества, такие как эфирные масла, сердечные гликозиды, фитонциды, растительные гормоны и т.п.

Сжиженные газы являются селективными экстрагентами в отношении каротиноидов, токоферолов, жирных и эфирных масел, терпеноидов и других соединений липофильной природы. Использование сжиженных газов позволяет осуществлять процесс без термического воздействия и сохранить в нативном состоянии термолабильные соединения, повысить выход целебных компонентов. Кроме того, экстракция с помощью сжиженных газов исключает окисление БАВ за счет отсутствия аэрации.

Физико-химические характеристики сжиженных газов позволяют с успехом использовать их в

производстве ФП. Вязкость сжиженных газов значительно меньше вязкости обычных органических растворителей, что характеризует их как экстрагенты с наилучшими диффузионными свойствами. Низкие значения теплоты парообразования и температуры кипения сжиженных газов указывают на сравнительно малые энергозатраты, требуемые на испарение и конденсацию. Это позволяет относительно быстро удалять газ из экстрактов уже при незначительном температурном воздействии. Мягкие температурные условия испарения растворителей из экстрактов позволяют сохранить от разрушения термолабильные соединения. Использование в качестве экстрагентов сжиженных газов дает возможность сократить продолжительность процесса экстрагирования, вести сам процесс при щадящем температурном режиме (18...25 °С), получая при этом нативные природные комплексы, исключить воздействие высоких температур на стадии концентрирования, тем самым улучшая качество целевых продуктов. В химическом отношении эти экстрагенты являются инертными веществами, проявляющими свою химическую индифферентность по отношению к извлекаемым из перерабатываемого сырья веществам. Они, как правило, нетоксичны, не образуют взрывоопасных смесей с воздухом, пожаро- и взрывобезопасны. Все эти свойства сжиженных газов и предопределили их использование в качестве оптимальных экстрагентов фитосубстанций.

Перспективными для экстрагирования БАВ из ЛРС являются предлагаемые в последнее время сжиженные газы: углерода диоксид, пропан, бутан, жидкий аммиак, хладоны (хлорфторпроизводные углеводородов) и др. Сжиженный углерода диоксид хорошо извлекает эфирные масла и несколько хуже жирные масла и другие гидрофобные вещества. Хладон-11 (CCl_3F), хладон-12 (CCl_2F_2) и хладон-22 (CHClF_2) извлекают эфирные и жирные масла, каротиноиды, терпеноиды и другие природные вещества [3]. Большинство сжиженных газов обладает свойствами неполярных растворителей, хотя сами являются гидрофильными соединениями (кроме хладонов). Гидрофильные вещества хорошо экстрагируются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, метил хлористый, метиленоксид и др.).

Таблица. Принятые обозначения и основные свойства наиболее распространенных хладонов

Название	Хладон-12 (R12)	Хладон-22 (R22)	Углекислота (R744)	Хладон-134a (R134a)
Химическое название	Дифтордихлорметан	Дифторхлорметан	Диоксид углерода	Тетрафторэтан
Химическая формула	CF ₂ Cl ₂	CF ₂ ClH	CO ₂	CH ₂ FCF ₃
Температура кипения, °С	-29,8	-40,8	-78,5	-26,5
Температура замерзания, °С	-155	-160	-56,6	-101
Критическая температура, °С	+111,5	+96	+31,3	+101,1
Критическое давление, МПа	4,11	4,99	7,38	4,067
Растворимость воды, %	0,0072	0,0282	0,05	0,15
Критическая температура растворения масла, °С	-45	24	—	—
Растворимость масла, %	жирные масла без ограничений при температуре выше критической, эфирные масла	жирные масла без ограничений при температуре выше критической, эфирные масла	жирные масла 0,388...0,718 ($t = -20\text{ °С} \dots +25\text{ °С}$), эфирные масла	жирные масла практически не растворяются, эфирные масла

В таблице представлены некоторые характеристики сжиженных газов, используемых в качестве экстрагентов.

По характеру взаимодействия с маслом все сжиженные газы разделяют на две группы. К первой относятся газы с ограниченной растворимостью в масле (углекислота R744, хладоны R13, R14, R115); ко второй группе – с неограниченной растворимостью (хладоны R11, R12, R21, R22, R40). Это значит, что при ограниченной растворимости в жидкой фазе смеси наблюдаются два слоя, из которых в одном преобладает масло, в другом – сжиженный газ. Поэтому газы, относящиеся к этой группе, используют в основном для экстракции эфирных масел, которые они лучше растворяют. Сжиженные газы второй группы при высоких температурах растворяются в масле неограниченно. Раствор разделяется на два слоя ниже некоторой критической

температуры растворения. Необходимо выбирать газ с возможно более низкой критической температурой растворения, например, хладон R22 имеет критическую температуру растворения 24 °С, поэтому он неограниченно растворяется в масле при температурах выше критической, а при температурах ниже критической будет расслаиваться. Хладон R12 имеет критическую температуру –45 °С, следовательно, при температурах процессов экстрагирования выше этого значения он обладает неограниченной растворимостью в масле. При растворении сжиженных газов в масле изменяются как термодинамические и теплофизические свойства экстракта, так и условия теплообмена и гидравлические сопротивления в системе. Например, если кипит не чистый хладон, а смесь R12 + масло, то температура кипения выше, чем для чистого R12, и, следовательно, требуются дополнительные затраты теплоты для поддержания

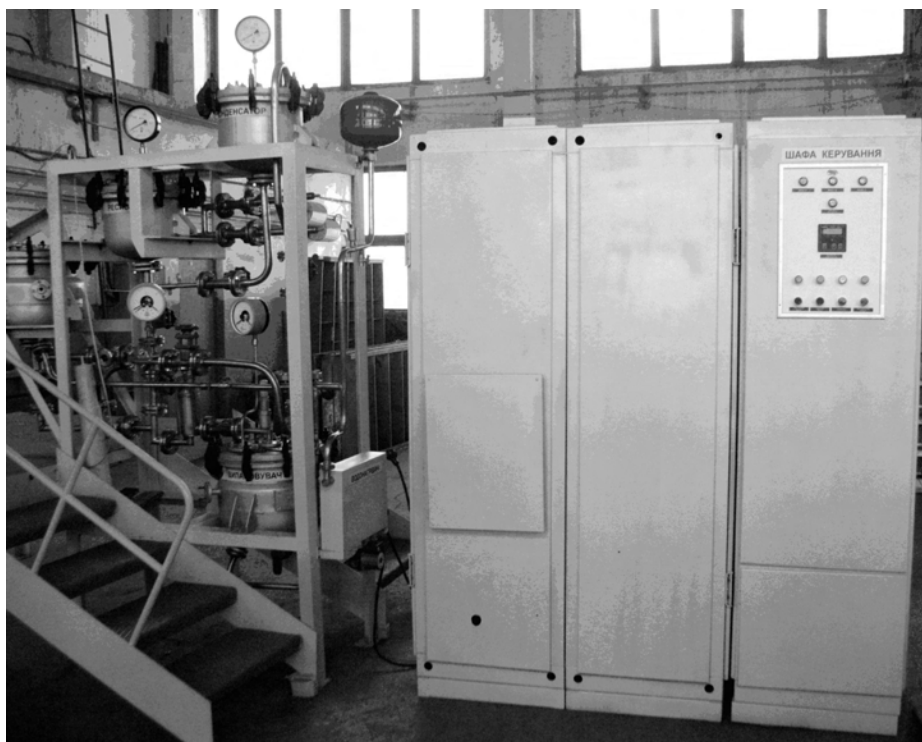


Рис. 1. Фото экспериментальной термодиффузионной установки для извлечения БАВ.

процесса кипения. По мере уменьшения концентрации хладона в масле температура кипения увеличивается вплоть до температуры кипения чистого масла. Это необходимо учитывать при расчете теплообменных аппаратов, так как отличие теплофизических параметров раствора сжиженных газов и масла по сравнению с чистым сжиженными газами может достигать значительных величин.

Хорошая растворимость хладона в масле способствует тому, что ускоряется процесс экстрагирования масел из растительного сырья, кроме того, слой масла практически полностью смывается с теплопередающих поверхностей и трубопроводов установки для экстрагирования.

В ИТТФ НАН Украины разработана установка для экстрагирования БАВ из ЛРС сжиженными газами (рис. 1). Разработка оборудования осуществлялась с учётом современных технических требований, принципов и правил ЕС «Надлежащей производственной практики лекарственных средств» GMP. В процессе работы были проанализированы технические характеристики установок производства США, Швейцарии, Чехии, Германии и др. Учитывая необходимость стерильности

производства и обработки нескольких препаратов в том же помещении, сконструированы основные узлы установки. Части оборудования, которые контактируют с лекарственным препаратом, выполнены из высококачественной нержавеющей стали, разрешенной к применению Минздравом Украины. Установка обеспечивает безопасность при эксплуатации и предусматривает возможность осмотра, очистки, промывки и ремонта. Оборудование комплектуется унифицированными узлами и деталями, выполненными по европейским стандартам.

В качестве экстрагента используется хладон R12, а в качестве хладагента для холодильной машины – R22. Такой выбор экстрагента обусловлен тем, что одним из целевых продуктов экстрагирования являются жирные масла. Кроме того, критическая температура растворения масел для хладона R12 достаточно низкая, что позволяет работать на меньших температурах и давлениях в системе экстрагирования по сравнению с хладоном R22 (таблица).

В основу принципа действия экспериментальной термодиффузионной установки для извлечения БАВ положено циркуляционное экстрагиро-

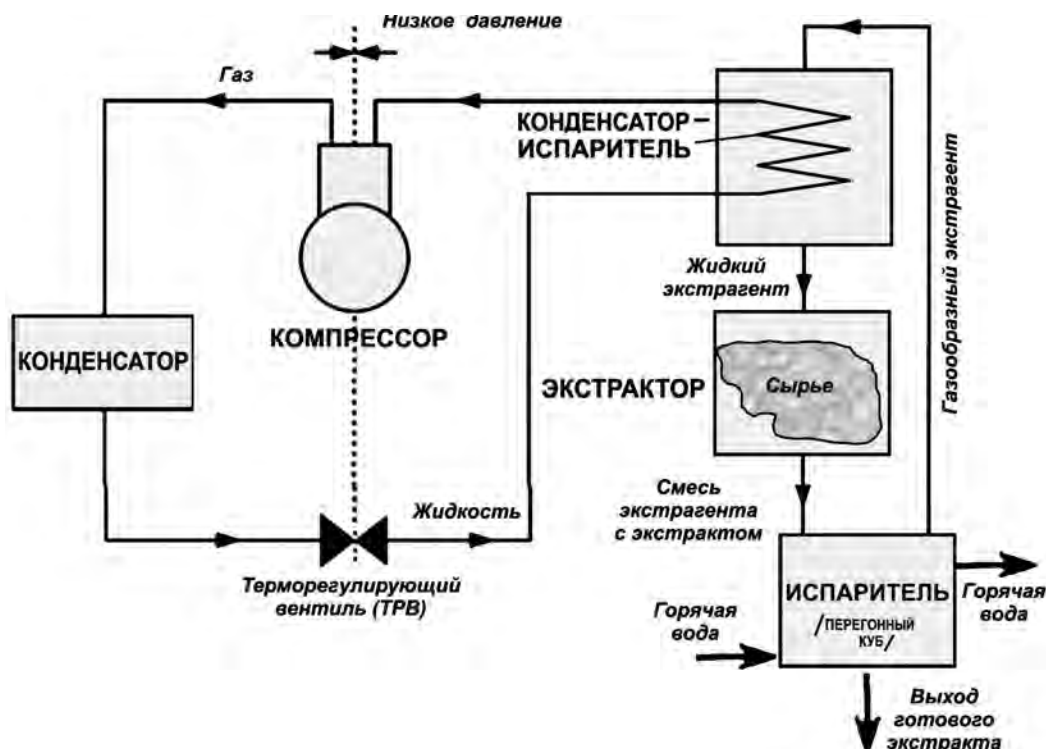


Рис. 2. Схема работы экспериментальной термодиффузионной установки для извлечения БАВ.

вание. Способ основан на циркуляции экстрагента и на циклическом преобразовании жидкой фазы экстрагента в газообразную и наоборот (рис. 2).

Сжижение газообразного экстрагента осуществляется при помощи холодильной системы. Пары хладагента после испарителя всасываются компрессором и сжимаются. Далее пары хладагента подаются в конденсатор холодильного агрегата, где охлаждаются окружающим воздухом и переходят в жидкую фазу. Затем хладагент в жидкой фазе направляется в терморегулирующий вентиль, где его давление резко уменьшается, часть жидкости при этом может испариться. Таким образом, в конденсатор-испаритель попадает смесь пара и жидкости. В конденсаторе-испарителе происходит теплообмен между хладагентом и парами экстрагента, в результате которого хладагент испаряется, а экстрагент — конденсируется. Перегретый пар выходит из конденсатора-испарителя, и цикл возобновляется.

Экстрагент, в свою очередь, постоянно циркулирует по своему замкнутому контуру, также меняя своё агрегатное состояние с парообразного на жидкое и наоборот. Жидкий экстрагент из

конденсатора подается в экстрактор, в котором происходит процесс насыщения его экстрактивными веществами из находящегося там ЛРС. Далее полученная смесь экстрагента и экстракта направляется в испаритель, который обогревается горячей водой. Образующиеся пары экстрагента поднимаются в конденсатор-испаритель (который представляет собой змеевиковый теплообменник), где они переходят в жидкую фазу. Циркуляция экстрагента проводится многократно до полного истощения сырья. В испарителе остается концентрированный раствор экстрактивных веществ.

Технологическая схема установки (рис. 3) состоит из следующих систем:

- ◆ системы экстрагирования;
- ◆ холодильной системы;
- ◆ системы нагрева теплоносителя;
- ◆ вакуумной системы;
- ◆ системы контрольно-измерительных приборов и автоматики;
- ◆ каркаса и площадки обслуживания.

В состав системы экстрагирования входит экстрактор ЕЗ, в который загружается ЛРС и в котором происходит процесс экстрагирования.

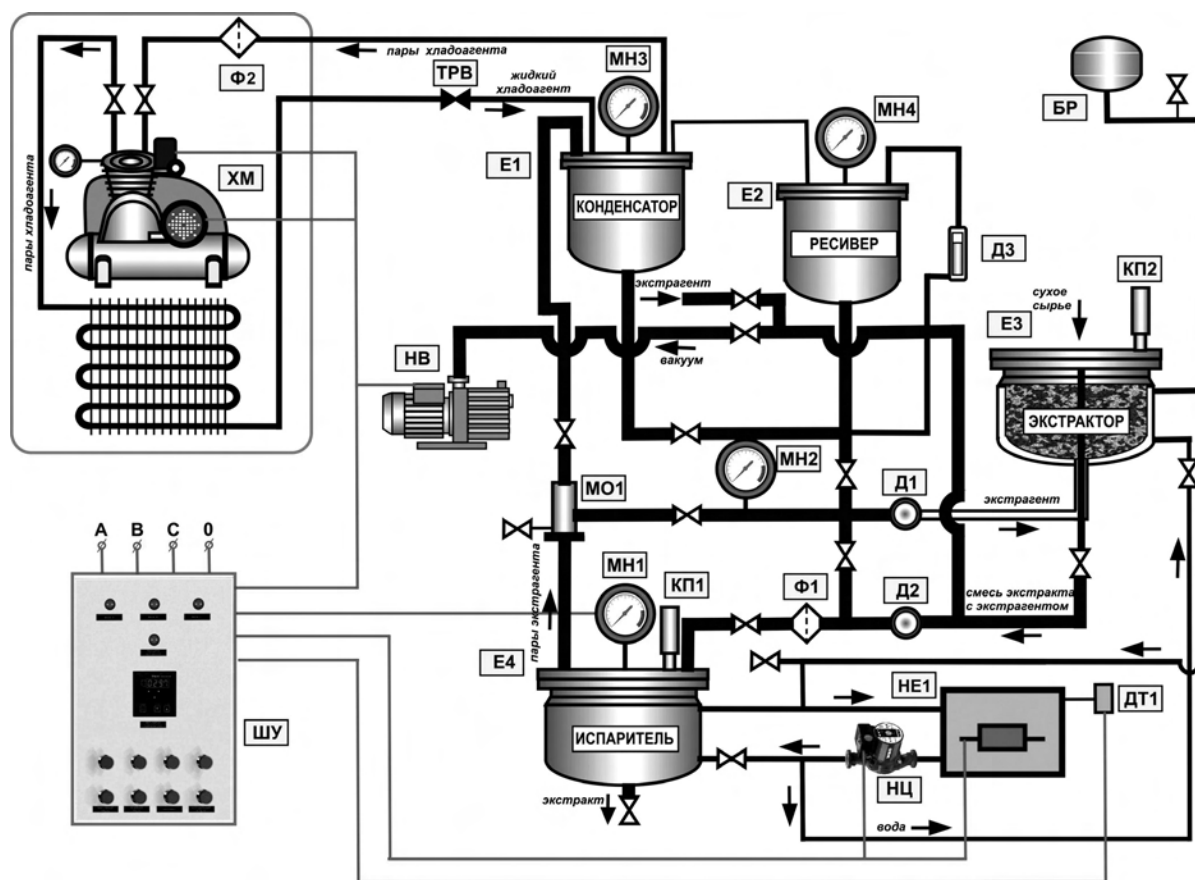


Рис. 3. Технологическая схема экспериментальной термомодифицирующей установки для извлечения БАВ.

Испаритель E4 служит для отделения хладона из полученного экстракта и его удаления в виде паров. Пары хладона конденсируются в конденсаторе E1 и накапливаются в ресивере E2 для дальнейшего направления в экстрактор E3. В состав системы экстрагирования входят также предохранительные клапаны КП1 и КП2, фильтр Ф1, запорная арматура и трубопроводы.

Холодильная система состоит из холодильной машины ХМ, предназначенной для конденсации хладагента и отвода теплоты из системы охлаждения. В конденсаторе E1 находится теплообменник, в котором происходит отбор теплоты из паров экстрагента за счет испарения хладагента. Кроме того, в состав холодильной системы входят терморегулирующий вентиль ТРВ, фильтр-осушитель Ф2, в котором отделяется содержащаяся в хладагенте влага, и служащий также для исключения “гидравлического удара”, и трубопроводы.

Система нагрева теплоносителя предназначена для обогрева рубашки испарителя и состоит из электронагревателя HE1, циркуляционного на-

соса НЦ, расширительного бака БР, трубопроводной и запорной арматуры.

Вакуумная система применяется в начале процесса экстрагирования перед подачей экстрагента в экстрактор E3 для вакуумирования системы экстрагирования. В состав этой системы входят вакуумный насос ВН, датчик давления МН1, трубопроводная и запорная арматура.

Система контрольно-измерительных приборов и автоматики контролирует параметры технологического процесса и управляет отдельными блоками установки.

При использовании в качестве экстрагента хладона необходимо учитывать некоторые его свойства. Хладон R12 очень мало растворяет воду, особенно при низких температурах. Так, при температуре 20 °С растворимость воды в хладоне R12 составляет 0,0072% по массе (табл. 1). Присутствие в хладоне нерастворенной влаги вызывает опасность образования льда в фильтре, маслоотделителе, запорной арматуре и трубопроводах. Кроме того, как правило, сухие хладоны не явля-

ются активными. Однако даже небольшие примеси воды приводят к образованию слабых кислот или оснований, обладающих химической агрессивностью.

При изготовлении экспериментальной термодиффузионной установки для извлечения БАВ были учтены особенности используемого экстрагента. Хладон R12 является хорошим растворителем многих органических веществ. Обычная резина не пригодна для изготовления прокладок, поэтому необходимо применение специальных материалов. Хладон имеет высокую текучесть и может проникать через малейшие неплотности в системе и даже через поры обычного чугуна, поэтому предъявляются повышенные требования к качеству материалов, соединений и сварных швов.

При создании экспериментальной термодиффузионной установки для извлечения БАВ из ЛРС институт использовал украинские и зарубежные патенты, разработанные в ИТТФ АН Украины [4–9].

Установка была смонтирована в г. Житомире на ЗАО “Лекарственные травы”. В процессе пуско-наладочных работ неплотности в системе экстрагирования и холодильной системе определялись с помощью электронного течеискателя Helogen Leak Detector 5750A-FP. На установке были проведены испытания на примере получения масла шиповника.

Содержание биологически активных веществ в плодах шиповника сильно варьируется в зависимости от районов и мест произрастания. Имеют большое значение условия сушки и хранения. В состав сушеных плодов шиповника входит: вода (14%), белки (4%), углеводы (60%), в том числе сахара (50 %), клетчатка (10 %); органические кислоты (5 %); минеральные вещества – натрий (13 мг%), калий (58 мг%), кальций (66 мг%), магний (20 мг%), фосфор (20 мг%), железо (28 мг%); витамины С (1200 мг%), группы В, РР, каротин (6,7 мг%), флавоноиды: астрагалин, гиперозид, кверцетин, изокверцитрин, 3-глюкозид кампферола. Кроме этого, в шиповнике содержатся катехины, ликопин, ксантофилл, арумин.

Процесс экстракции проводился следующим образом.

ЛРС, измельченное до 3...7 мм, перед загрузкой в экстрактор досушивалось с целью макси-

мального удаления влаги. После этого ЛРС помещалось в экстрактор Е3, и система герметизировалась. Вакуум-насосом НВ создавался вакуум 0,03 МПа в экстракторе Е3 и испарителе Е4 для удаления воздуха из сырья и открытой части системы экстрагирования. При достижении необходимого вакуума вакуумная система отключалась, и в экстрактор Е3 подавался экстрагент из ресивера Е2. ЛРС замачивалось в экстракторе в течение 4 часов. За этот период осуществлялась капиллярная пропитка сырья и происходило образование концентрированного внутриклеточного сока и переход растворенных веществ в экстрагент – массоперенос веществ через пористые клеточные стенки.

По истечении времени мацерации полученный экстракт сливался в испаритель Е4, где экстрагент выпаривался из экстракта и через маслоотделитель МО1 направлялся в конденсатор Е1. В конденсаторе на трубчатом теплообменнике, охлаждаемом холодильной машиной, пары экстрагента конденсировались и собирались в ресивере Е2. Для испарения экстрагента в рубашку испарителя Е4 подавался нагретый теплоноситель. По мере уменьшения концентрации экстракта в экстракте, а следовательно, повышения температуры кипения экстракта, температура теплоносителя повышалась с 20 °С до 40 °С. Давление в системе при этом находилось в пределах 0,5...0,55 МПа.

После полного выпаривания экстрагента из экстракта и восстановления его уровня в ресивере Е2, экстрагент снова направлялся в экстрактор, и цикл повторялся.

Полученный экстракт накапливался в испарителе Е4. Экстракция проводилась до полного истощения сырья, что определялось по цвету экстракта. Цвет экстракта контролировался в диоптре Д2, расположенном на линии слива экстракта из экстрактора.

После окончания процесса экстрагирования остатки экстрагента были выпарены из истощенного сырья, для чего в рубашку экстрактора Е3 подавался теплоноситель с температурой 40...45 °С. Пары экстрагента отводились в конденсатор Е1 для дальнейшей конденсации и сбора в ресивере Е2.

В результате пуско-наладочных работ было получено масло шиповника – маслянистая жид-

кость бурого цвета, горьковатого вкуса и характерного запаха.

Выводы

1. На экспериментальной термодиффузионной установке для извлечения БАВ, разработанной и изготовленной в ИТТФ НАН Украины, можно получать масло из маслосодержащего сухого ЛРС с высоким содержанием витаминов Е, Р, С, каротиноидов и других БАВ.

2. Проведение процесса в замкнутом цикле установки практически исключает выбросы хладона в атмосферу, что позволяет экономно его расходовать. Экологическую безопасность этого технологического процесса обеспечивает эффективное оборудование, в котором предусмотрено многократное экстрагирование лекарственного растительного сырья сжиженным газом с рециркуляцией последнего в замкнутом контуре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Первушкин С.В., Климова Л.Д., Бер О.В., Кукина Т.В., Мастерова А.А., Калеткина А.С.* Использование шрота некоторых видов лекарственного растительного сырья для изготовления водных извлечений // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Пятигорск, — 2004, вып. 59. — С.108—110.

2. *Дорофеев В.И., Косенко Н.В., Северцев В.А.* Формирование рынка лекарственного растительного сырья в России / Материалы IV Международного съезда Актуальные проблемы создания лекарственных препаратов природного происхождения. — СПб., 2000. — С. 18—25.

3. *Иванова С.А., Вайнштейн В.А., Каухова И.Е.* Особенности массопереноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов // Хим.-фарм. журнал. — 2003.— Т. 37, № 8. — С.30— 33.

4. *Грабов Л.М. та ін.* Термодифузійний апарат. Патент України № 600, 1994.

5. *Грабов Л.М. та ін.* Установка для одержання екстрактів. Патент України № 35292.

6. *Грабов Л.Н. и др.* Установка для получения экстрактов. Патент РФ № 2174032.

7. *Грабов Л.М. та ін.* Спосіб вилучення речовин у системі “тверде тіло-рідина”. Патент України № 35293.

8. *Грабов Л.Н. та ін.* Способ извлечения веществ в системе “твердое тело-жидкость”. Патент РФ № 2174031.

9. *Грабов Л.М. та ін.* Спосіб екстрагування біологічноактивних речовин у системі “тверде тіло-рідина”. Патент України № 78455, 2007.

Получено 26.03.2009 г.