

Ю. П. Буренкова

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЛИСТЬЕВ ГОЛУБИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО

**Научные руководители: ассист. Л. В. Игнатович,
канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв**

Кафедра общей химии,

Кафедра фармацевтической технологии и химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Представлены результаты подбора оптимальной концентрации экстрагента для экстракции флавоноидов из листьев голубики обыкновенной, а также технологическая схема производства сухого экстракта из них с расчетом материального баланса.

Ключевые слова: голубика обыкновенные, сухой экстракт, технологический регламент, материальный баланс.

Resume. This article contains the results of the extractant optimal concentration choosing for the flavonoids extraction from the *vaccinium uliginosum* leaves. It also includes the dry extract technological production scheme of them with the material balance calculation.

Keywords: *Vaccinium uliginosum*, dry extract, technological regulation, material balance.

Актуальность. Голубика обыкновенная (*Vaccinium uliginosum*) обладает широким спектром активности. Комплекс биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в ней, обладает протекторным, гипогликемическим и антидиабетическим действием. Ранее было установлено, что флавоноиды листьев голубики обыкновенной (такие как кверцетин, лютеолин, мирицетин, кемпферол, таксифолин) обладают антиоксидантным действием и являются хорошими ингибиторами фермента альдозоредуктазы [1, 2, 5]. Это обуславливает благотворное влияние экстракта листьев голубики обыкновенной на течение сахарного диабета второго типа – одного из самых широко распространённых заболеваний нашего времени. Поэтому актуальным является создание лекарственных форм (ЛФ) на основе её сырья. Начальной стадией получения стабильных ЛФ из лекарственного растительного сырья (ЛРС) является экстракция – наиболее простой, доступный и распространённый способ, а сухой экстракт – это высокотехнологичный продукт экстракции [4, 6].

Цель: разработка технологии голубики листьев сухого экстракта с целью его введения в терапию сахарного диабета 2 типа.

Задачи:

1. Определить оптимальную концентрацию водно-спиртовой смеси для экстракции голубики листьев.

2. Рассмотреть современные способы производства сухих экстрактов, выбрать оптимальный способ с учетом особенностей ЛРС (голубики листья).

3. Рассчитать материальный баланс производства 100 кг сухого экстракта голубики обыкновенной с учетом усредненных показателей потерь.

Материал и методы. Использовали листья голубики обыкновенной, заготов-

ленные летом 2015 г. в Речицком р-не Гомельской области. При разведении спирта 96,4% использовали алкоголетрические таблицы ГФ РБ. Оценка качества экстракции проводилась по выходу флавоноидов из ЛРС методом дифференциальной спектрофотометрии (410 нм), основанной на реакции комплексообразования флавоноидов $AlCl_3$ (спиртовым), с использованием в качестве стандарта рутина. Происходящий при этом батохромный сдвиг первой полосы поглощения флавоноидов с 330-350 нм до 390-415 нм позволяет применить в качестве контроля испытуемый раствор без реактива, и тем самым уменьшить влияние сопутствующих веществ [5, 7].

Сырье предварительно измельчали до 2 мм. Брали точную навеску 1,0 г и помещали в колбу на 100 мл. Для подбора оптимального экстрагента проводили двукратную экстракцию (первый контакт (6 частей) – 90 минут, второй (4 части) – 60 минут) водой и спиртом различных концентраций – 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, при соотношении ЛРС : экстрагент равном 1:10 (12 при учете коэффициента водопоглощения сырья ($K_B=1,2$) при комнатной температуре и перемешивании (для интенсификации экстракции) [4]. После фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл, отбрасывая первые 20 капель, избегая попадания частиц сырья на фильтр. Получали раствор А ($A_1 - A_7$).

Затем 5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 мл 2% раствора $AlCl_3$ спиртового, доводили спиртом этиловым 95 % до метки и перемешивали. Через 40 мин измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий 5 мл раствора А и спирт этиловый 95 % до 25 мл

Параллельно измеряли оптическую плотность рутина. Брали 0,05 г рутина, растворяли при нагревании на водяной бане в 60 мл 70% этанола в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили объем раствора тем же растворителем после охлаждения до метки. Затем 1 мл раствора рутина помещали в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 1 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95% и доводили объем раствора спиртом этиловым 95 % до метки, перемешивали. Измерения проводили аналогично испытуемому раствору.

Содержание флавоноидов в пересчете на сухое сырье и рутин в процентах вычисляли по формуле, представленной на рисунке 1, где X – содержание флавоноидов в пересчете на сухое сырье и рутин, %; A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора рутина; a_0 – масса рутина, г; a – масса сырья, г; W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

$$X = \frac{A \times a_0 \times 100 \times 25 \times 100 \times 100}{A_0 \times a \times 100 \times 5 \times 25 \times (100 - W)}$$

Рисунок 1 – Формула для расчета содержания флавоноидов в %

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного анализа приведены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют, что оптимальная концентрация водно-спиртовой смеси для максимального истощения голубики листьев составляет 70%. При такой концентрации спиртоводной смеси при данных условиях экстракции выход флавоноидов из сырья составит $2,90 \pm 0,01$ %. При этом в экстракт не будут выходить вещества, преимущественно растворимые в водных и слабых спиртовых растворах (слизи, пектиновые, белковые вещества, полисахариды), которые не способствуют устойчивости и качеству экстрактов [3, 4].

Таблица 1. Влияние концентрации спирта на выход флавоноидов

Концентрация спирта этилового, %	Количество флавоноидов, %	Концентрация спирта этилового, %	Количество флавоноидов, %
0	$1,62 \pm 0,02$	50	$2,52 \pm 0,01$
20	$1,85 \pm 0,02$	60	$2,76 \pm 0,01$
30	$1,96 \pm 0,02$	70	$2,90 \pm 0,01$
40	$2,43 \pm 0,02$		

В ходе анализа литературы и экспериментального подбора концентрации спирта этилового (экстрагента), были подобраны основные характеристики производства сухого экстракта голубики листьев (на 100 кг) и оформлены в виде опытно-промышленного регламента. Экстракты сухие (*extracta sicca*) – это твердые продукты (сыпучие или пористые, губчатые массы), получаемые удалением растворителя, использованного для их приготовления.

Для получения сухого экстракта голубики листьев может быть использована ремацерация, перколяция, реперколяция и непрерывное противоточное экстрагирование с перемешиванием сырья и экстрагента. Наилучшим методом для такого сырья, как голубики листья, будет ремацерация [3, 6].

Среди регулируемых параметров экстракции, кроме концентрации водно-спиртовой смеси, будут: степень измельчения сырья, температура экстракции, соотношении сырья и экстрагента. При этом, по данным литературы, оптимальным будет измельчение до 2 мм. Спиртовые извлечения производятся при комнатной температуре, поскольку с её повышением увеличиваются потери экстрагентов, а, следовательно, вредность и опасность работы. Для промышленной экстракции листьев голубики обыкновенной на основании анализа литературы предложена трехкратная экстракция с соотношением сырье : экстрагент 1:10 (1:12, учитывая K_B) с делением экстрагента на части. Первый контакт – 5 частей экстрагента на 5 часов, второй и третий – по 2,5 части на 3 часа. Полученные извлечения соединяют [3, 4, 6].

Такая технологическая схема производства сухого экстракта голубики обыкновенной будет включать все основные стадии производства сухих экстрактов: ВР 1 – подготовка персонала, оборудования, помещений; ВР 2 – подготовка сырья и экстрагента; ТП 1 – получение извлечения (шрот идет на рекуперацию экстрагента); ТП 2 – очистка извлечения; ТП 3 – концентрирование и сушка извлечения; УМО 1 –

стандартизация; УМО 2 – фасовка, упаковка, маркировка, отпуск.

Аппаратурная схема производства сухого экстракта голубики обыкновенной листьев представлена на рисунке 2, где 1 – валковая дробилка; 2 – приемник измельченного сырья; 3 – мерник 96% спирта; 4 – мерник воды очищенной; 5 – мерник-смеситель; 6 – экстрактор с мешалкой; 7 – отстойник; 8 – разделительный сосуд; 9 – ректификационная колонка; 10 – дефлегматор; 11 – конденсатор; 12 – сборник; 13 – друк-фильтр; 14 – сборник очищенной вытяжки; 15 – ротационный вакуум-испаритель; 16 – конденсатор; 17 – сборник; 18 – центрифуга; 19 – сборник; 20 – двухвальцовая вакуумная сушилка; 21 – барометрический конденсатор смешения [4, 6].

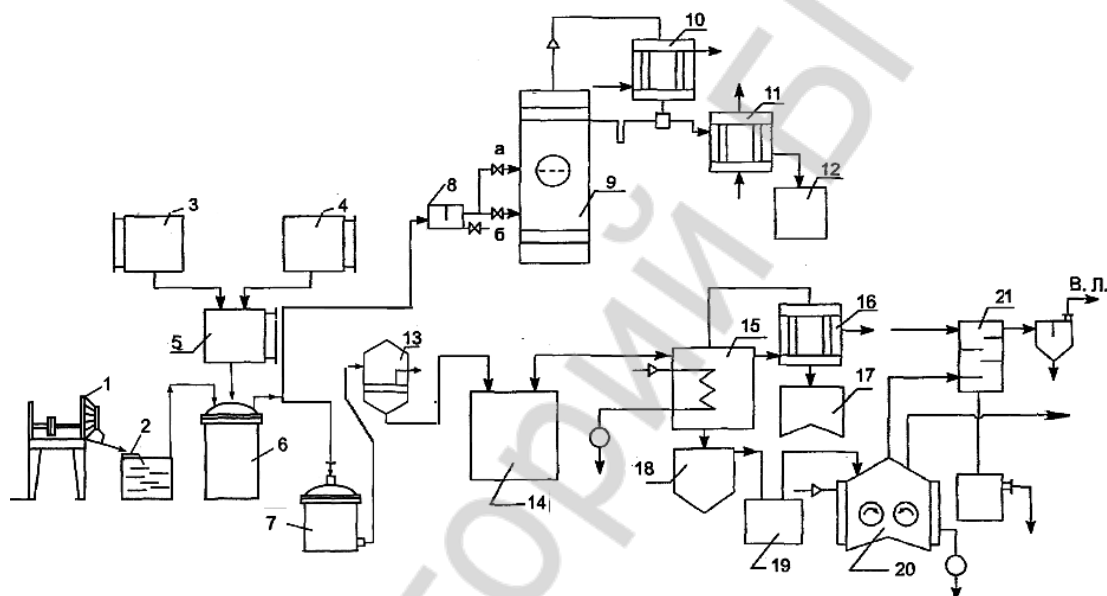


Рисунок 2 – Аппаратурная схема производства сухого экстракта голубики обыкновенной листьев

Материальный баланс представляет собой соотношение между массой исходных материалов, массой полученного продукта, материальных потерь и выражается равенством, представленным на рисунке 3, где G_H – масса исходных материалов, кг; G_K – масса готового продукта, кг; G_{Π} – масса материальных потерь, кг [6].

$$\sum G_H = \sum G_K + \sum G_{\Pi}$$

Рисунок 3 – Уравнение для расчета материального баланса

Усредненные материальные потери на различных стадиях производства: измельчение и просеивание сырья – 3%; приготовление экстрагента – 0,1; экстрагирование сырья и очистка – 10%; вакуум-выпарка – 7,5%; вакуум-сушка – 16%; измельчение сухого экстракта – 5%; фасовка сухого экстракта – 3% [4]. Полученная расходная пропись с учетом потерь представлена в таблице 2.

Таблица 2. Расходная пропись с учетом потерь

Ингредиент	Взято, кг	Получено, кг	Потери, кг
Голубики обыкновенной листья	15,99	10,0	5,99
Спирт этиловый 96%	125,98	81,12	44,86
Вода очищенная	60,38	38,88	21,5

В настоящее время арсенал противодиабетических ЛС достаточно ограничен, а применение синтетических ЛС для лечения СД 2 типа сопровождается побочными эффектами. В связи с чем совместное использование ЛС и средств из ЛРС, либо только фитопрепаратов (при легких формах СД) позволит снизить побочные эффекты и отдалить неблагоприятные последствия заболевания. Фитопрепараты из листьев голубики обыкновенной, обладающей гипогликемическим и антиоксидантным действием, способностью ингибировать альдозоредуктазу (отвечает за один из механизмов неблагоприятных поздних появлений СД), расширят возможности терапии СД второго типа

Выводы:

1 При определении оптимального способа получения сухого экстракта использовали данные литературы о факторах влияющих на скорость и полноту экстракции, а также была проведена оценка оптимального соотношения спирта и воды в экстрагенте по выходу флавоноидов из ЛРС методом дифференциальной спектрофотометрии (410 нм). Максимальное экстрагирование флавоноидов было при экстракции 70% этиловым спиртом.

2 Был разработан регламент производства сухого экстракта голубики. Применяется трехкратная экстракция с делением экстрагента на части при комнатной температуре и перемешивании. Вытяжку подвергают выпарке в ротационном вакуум-испарителе, остаток направляют в двухвальцовую вакуумную сушильную установку для получения сухого экстракта.

3 Был рассчитан материальный баланс производства 100 кг сухого экстракта голубики обыкновенной и составлена расходная пропись: голубики обыкновенной листьев 15,99 кг, спирта этилового 96% 125,98 кг и воды очищенной 60,38 кг.

Y. P. Burenkova

**DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT TECHNOLOGY
OF VACCINIUM ULIGINOSUM LEAF**

*Tutors: Assistant L. V. Ihnatovich,
associate professor V. V. Khrustalev*

*Department of general chemistry,
Department of Pharmaceutical Chemistry and Technology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Буренкова, Ю.П. Анализ антиоксидантной активности экстракта листьев голубики обыкновенной / Ю.П. Буренкова, В.В. Хрусталёв // «Актуальные проблемы и перспективы развития современной медицины и фармации – 2015»: сборник материалов 69-й НПК студентов и молодых ученых с междунар. уч.; под ред. О.К. Кулаги, Е.В. Барковского. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 55-60.
2. Буренкова, Ю.П. Молекулярный докинг флавоноидов голубики обыкновенной с альдозоредуктазой человека / Ю.П. Буренкова, В.В. Хрусталёв // «Студенты и молодые учёные БГМУ – медицинской науке и здравоохранению РБ»: сборник научных трудов студентов и молодых учёных; под ред. О.К. Кулаги и Е.В. Барковского. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 133-136.
3. Давыдова, В.Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и биологически активных добавок: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.02, 15.00.01 / В.Н. Давыдова. – Москва, 2002. – 50 с.
4. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 560 с.
5. Цимбалист, Н.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора противодиабетического: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Н.А. Цимбалист. – Пермь, 2008. – 22 с.
6. Чуешов, В.И. и др. Промышленная технология лекарств: учебник в двух томах / Под ред. В.И. Чуешова – Х.: МТК-Книга; изд-во НФАУ, 2002. – Т. 1. – 716 с.
7. Югдунова, Е.Д. Разработка способа получения сухого экстракта / Е.Д. Югдунова, Г.Г. Николаева, Т.Д. Даргаева и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 52-54.