Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК615.244:615.322.015/.016:665.333.7

КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ З РОЗРОБКОЮ НОВОГО СПОСОБУ ОЧИСТКИ ТА ВИДІЛЕННЯ СУБСТАНЦІЇ СИЛІБОР

Т.М.Зубченко, О.І.Тихонов, Н.М.Скакун

Національний фармацевтичний університет
Державний фармакологічний центр

Проведені експериментальні дослідження дали можливість обгрунтування промислової технології комплексної переробки плодів розторопші плямистої та виключення з технології озоноруйнуючих розчинників. Розроблена технологічна та апаратурна схема комплексної переробки плодів розторопші. Технологія виробництва субстанції силібор адаптована до промислових умов.

Значне розповсюдження захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, а також наявність гепатотоксичної дії багатьох синтетичних препаратів обумовлюють актуальність створення лікарських препаратів рослинного походження гепатопротекторної дії.

В аспекті вищевизначеного заслуговує на увагу розторопша плямиста (Silybum marianum L.) Gacrth сімейства Астрових — Asteraceae, яка як лікарський засіб використовується з давніх часів і застосовується в традиційній медицині для лікування печінки і нормалізації процесу травлення [1].

До складу плодів, окрім основних компонентів — флаволігнанових сполук (силібінін, силідіанін, силікристин і їх стереоізомерів, що мають гепатопротекторні властивості) входять флавоноїди (таксофолін, кемпферол, епігідрокемпферол), органічні кислоти, гіркоти, смоли, жирні олії, білкові та інші речовини [8, 11, 12].

Структура силібініну (3,5,7-триокси-2-оксиметил-3-(3-метокси-4-оксифеніл)-1,4-бензодіоксан-6-іл-4-хроманон) була вперше описана в 1968 році [14].

Групі флаволігнанових сполук із розторопші, які чинять гепатотропну дію, в 1969 р. надали назву “Силімарин” [3, 16, 17].

У патентній літературі описано до 20 оригінальних способів виділення очищеної суми флаволігнанів розторопші плямистої з метою використання їх як лікарських засобів.

Відомі методи одержання суми флаволігнанів із розторопші плямистої з використанням як сировини плодів розторопші плямистої, навколоплодових оболонок, відділених від плодів розторопші, жмиху плодів розторопші після відділення олії холодним пресуванням або екстракцією хладоном-12, хладоном-22. Як екстрагенти використовуються ацетон, етилацетат, спирт етиловий, водні розчини спиртів тощо.

Очищення від вмісту жирної олії проводять з використанням різних органічних розчинників (петролейного ефіру, бензолу, чотирихлористого вуглецю, хлористого метилену, хлороформу, гептану) та іншими методами.

Технологічні процеси впроваджені на різному обладнанні апаратурних схем (батареї перколяторів методом протитоку, методом рециркуляції та ін.) при різних температурних режимах [1, 2, 3, 4, 13].

Одержані субстанції силімарин, силібор — сумарні очищені екстракти із плодів розторопші плямистої використовуються для виробництва таких цінних гепатопротекторних препаратів, як “Легалон”, “Карсил”, “Силібор”.

На ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” препарат “Силібор” випускається з 1982 р. по технології, розробленій ДНЦЛЗ [1].

Недоліком технології виробництва субстанції силібор на цьому підприємстві є складність технологічного процесу, багатостадійні операції очищення суми флаволігнанів, використання органічних озоноруйнуючих та екологічно небезпечних розчинників. Наслідком цього є:

- високі витратні коефіцієнти сировини, матеріалів та енергоресурсів (електроенергії, газу, пару, води для охолодження), що використовуються у виробництві;
- низький ступінь використання основної сировини (плодів розторопші плямистої);
- висока трудоємкість виготовлення одиниці продукції (1 кг силібору) за рахунок тривалості технологічного циклу;
- високий рівень шкідливого впливу технологічного процесу виробництва субстанції силібор на навколишнє середовище [6].

Метою дослідження було вивчення можливостей комплексної переробки плодів розторопші пля-

Таблиця 1

Вплив діаметра кільцевого зазору на залишковий вміст олії у жмихові розторопші

Діаметр кільцевого зазору, мм	Температура віджиму, °С	Вміст олії у жмихові розторопші, %	Продуктивність, кг/год
10	50	12	82
8,0	70	8	65
6,0	90	5,5	50
4,0	110	4	30

мистої з одержанням олії розторопші та розробка нової більш раціональної технології одержання субстанції силібор з виключенням із технологічного процесу високотоксичних озоноруйнуючих розчинників — вуглецю чотирихлористого та метиленхлориду.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були плоди розторопші плямистої та жмих розторопші плямистої після відділення жирної олії.

При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовувалися прилади: спектрофотометр типу Specord 200 (Німеччина), рідинний хроматограф Agilent 1100 (США).

Визначення кількісного вмісту флаволігнанових сполук у спиртових екстрактах проводили методом спектрофотометрії в перерахунку на силібінін стандарт [9]. УФ-спектри спиртового розчину в області від 240 до 300 нм мають максимум поглинання за довжиною хвилі (288±2) нм і мінімум за довжиною хвилі (257±3) нм, що аналогічно УФ-спектру силібініну стандарту. При цьому одержані результати мають дещо завищене значення, тому при визначенні суми флаволігнанів уведені коефіцієнти кореляції (поправки) К. Для субстанції та лікарської форми К = 0,90, а для сировини — К = 0,85 [7].

Для аналізу субстанції використовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [10, 15] з використанням силібініну як зовнішнього стандарту.

Експериментальна частина

Плоди розторопші плямистої містять до 30% жирної олії. Тому на стадії підготовки сировини до екстрагування вивчали умови виділення олії із плодів розторопші методом холодного пресування на установці ПШМ-1. Для одержання оптимального режиму технологічного процесу змінювали діаметр кільцевого зазору на виході. Результати роботи наведені в табл. 1.

Після відділення жирної олії, жмих плодів розторопші подрібнюють до розміру часток 1-2 мм і передають на екстракцію біологічно активних речовин.

На стадії екстрагування жмиху розторопші плямистої при виборі способу та технології одержання субстанції силібор вивчали вплив на якість і повноту вивільнення біологічно активних речовин наступних факторів:

- підготовка сировини до екстракції (виділення олії) та ступінь подрібнення сировини;
- температурний режим екстрагування;
- час екстракції рослинної сировини.

Для цього в лабораторних умовах проводили експериментальні загрузки подрібнених до розміру часток 1-2 мм плодів розторопші та жмиху розторопші по 400 г і проводили екстрагування 80% спиртом етиловим при різних температурних режимах з перемішуванням та настоюванням.

Результати роботи наведені в табл. 2, 3.

Для вивчення впливу ступеня подрібнення сировини проводили екстракцію зразків плодів роз-

Таблиця 2

Вплив часу екстракції 80% спиртом етиловим на повноту вивільнення суми флаволігнанів

Час екстракції		Вміст суми флаволігнанів, %					
		Плоди розторопші (вміст олії 30%) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
Перемішування, год	Настоювання, год	I	II	III	I	II	III
1,00	2,00	0,26	0,18	0,10	0,39	0,32	0,10
1,50	2,00	0,34	0,18	0,14	0,65	0,42	0,05
2,00	2,00 0,52	0,20	0,14	0,89	0,49	0,03	
2,50	2,00	0,65	0,23	0,16	0,97	0,55	0,02
3,00	2,00	0,66	0,26	0,20	0,99	0,57	0,02
3,50	2,00	0,67	0,25	0,20	1,00	0,58	0,02

Примітка: Екстракція проводилась при температурному режимі 40±5°С на сировині з розміром часток 1-2 мм.

Таблиця 3

Вплив температури на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом етиловим

Температура екстракції, °С	Вміст суми флаволігнанів, %					
	Плоди розторопші (вміст олії 30%) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
	I	II	III	I	II	III
20	0,5	0,21	0,15	0,87	0,5	0,03
25	0,55	0,22	0,15	0,88	0,51	0,02
30	0,61	0,23	0,15	0,9	0,52	0,02
35	0,64	0,25	0,16	0,92	0,54	0,02
40	0,66	0,26	0,19	0,97	0,55	0,02
45	0,67	0,26	0,20	0,99	0,60	0,02
50	0,67	0,27	0,20	1,00	0,60	0,02

Примітка: екстракція проводилась при перемішуванні протягом 3-х годин і настоюванні 2 годин на сировині з розміром часток 1-2 мм.

торопші та жмиху розторопші з різним розміром часток в інтервалі від 0,5 мм до 3 мм; результати наведені в табл. 4.

Для обгрунтування вибору умов знежирення водно-спиртового екстракту брали зразки спиртового екстракту об'ємом до 1 л, одержані в цехових умовах з різних операцій екстракції плодів розторопші плямистої.

Екстракт випарювали до 1/5 об'єму в лабораторних умовах на випарній вакуумній установці. В отриманому водно-спиртовому концентраті контролювали вміст спирту етилового за методиками ДФУ. Охолоджений концентрат піддавали обробці рідинною екстракцією різними розчинниками, вивчали якість знежирення при різних співвідношеннях рідин та кратності обробки.

Час знежирення і відстоювання, встановлений експериментально, становить по 20 хв на кожну екстракцію.

Кількість очисток та співвідношення екстракту з розчинником підібрані експериментально і підтверджені якістю кінцевого продукту. Результати наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Вивчення залежності залишкового вмісту олії в жмихові розторопші від діаметра кільцевого зазору показало, що раціональним є режим, при якому на початку віджиму виставляється кільцевий зазор діаметром 10 мм. Після розігріву установки діаметр зазору поступово зменшується до 6 мм, тобто ведуть технологічний процес у рамках температурного режиму 50-70°С, що дає змогу одержувати жмих плодів розторопші з залишковим вмістом олії не більше 6%.

Зменшення діаметра кільцевого зазору до 4-5 мм дає змогу одержати жмих розторопші з залишковим вмістом олії менше 5%, але при цьому підвищується температура віджиму до 90-120°С і

Таблиця 4

Вплив ступеня подрібнення сировини на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом етиловим

Ступінь подрібнення сировини, мм	Вміст суми флаволігнанів, %					
	Плоди розторопші (вміст олії 30 %) Ступінь екстракції			Жмих розторопші (вміст олії 5,5%) Ступінь екстракції		
	I	II	III	I	II	III
0,5	0,67	0,28	0,25	1,02	0,58	0,02
1,0	0,67	0,27	0,21	1,00	0,59	0,02
1,5	0,67	0,27	0,21	1,00	0,59	0,02
2,0	0,67	0,26	0,19	0,95	0,58	0,02
2,5	0,65	0,25	0,18	0,88	0,55	0,02
3,0	0,64	0,25	0,18	0,87	0,54	0,02

Примітка: екстракція проводилась при температурному режимі 40±5°С та перемішуванні протягом 3-х годин і настоюванні 2 годин

Таблиця 5

Вплив розчинників для знежирення на вміст суми флаволігнанів

Розчинник для знежирення	Кількість очищень	Співвідношення розчину і екстрагенту	Основні показники якості субстанції силібору			
			сума флаволігнанових сполук		сума силібініну та ізосилібініну методом ВЕРХ, %	втрата маси при висушуванні, %
			СФ-метод, %	метод ВЕРХ, %		
Петролейний ефір	3 4 5	3:1 3:1 3:1	58,37 60,10 60,20	49,33 50,70 50,72	25,33 24,02 23,55	4,70 2,57 3,50
Бензин "Нефрас"	3 4 5	3:1 3:1 3:1	58,56 60,30 59,90	49,50 50,40 50,60	24,95 25,02 24,30	3,50 2,90 4,20
Чотирихлористий вуглець	4	3:1	56,00	46,00	22,40	3,70

значно знижується продуктивність виробничого процесу (табл. 1).

Досліджування залежності вивільнення суми флаволігнанових сполук із плодів розторопші та жмиху розторопші в рівних умовах екстрагування 80% спиртом етиловим (температура екстракції — 40±5°С, розмір часток — 1-2 мм) при різному часі перемішування в інтервалі від 1 години до 3,5 годин і настоюванні протягом 2 годин показали, що зміна часу перемішування до 3 годин сприяє збільшенню витяжки суми флаволігнанових сполук. Подальше збільшення часу перемішування майже не змінює виходу суми флаволігнанів (табл. 2).

Вивчення впливу температурного режиму на вивільнення біологічно активних речовин при екстрагуванні плодів розторопші та жмиху розторопші 80% спиртом етиловим за рівних умов при перемішуванні протягом 3 годин та настоюванні 2 годин при зміні температурного режиму в інтервалі від 20°С до 50°С показали, що підвищення температури до 45°С позитивно впливає на вихід флаволігнанових сполук, подальше підвищення температури майже не змінює результати, але збільшує втрати екстрагенту за рахунок випаровування (табл. 3).

Залежність вивільнення суми флаволігнанів від ступеня подрібнення сировини в інтервалі від 0,5 мм до 3 мм представлена в табл. 4.

Результати свідчать, що вивільнення суми діючих речовин в екстракт збільшується зі зменшенням розміру часток сировини тільки при екстракції сировини з розміром часток 0,5 мм і зменшується кількість зібраного екстракту, а тому загальний вихід падає. Збільшення розміру часток до 3 мм зменшує вивільнення діючих речовин. Найкращі результати одержані при подрібненні сировини до розміру часток 1-2 мм.

Аналізуючи вплив вмісту олії в сировині на вивільнення діючих речовин, можна зробити висновок, що зменшення вмісту жирної олії від 30% (плоди розторопші) до 6% (жмих плодів розторопші) сприяє прискоренню процесу екстракції до досягнення повноти вивільнення суми флаволігнанів. Тому для вивільнення біологічно активних речовин із жмиху плодів розторопші достатньо провести дві екстракції (табл. 2, 3, 4).

Природа розчинників для знежирення водно-спиртового екстракту на кінцевий вихід флаволігнанів значно не впливає, що дає змогу зробити висновок про можливість використання бензину сорту "Нефрас" для знежирення водно-спиртового розчину. Використання CCl_4 (чотирихлористого вуглецю) в попередній технології показує, що занижений вихід флаволігнанових сполук пов'язаний з втратами на додаткових операціях очищення (табл. 5).

Одержана субстанція силібору, вироблена за технологією з виділенням олії розторопші та виключенням із виробництва озоноруйнуючих розчинників (CCl_4; $CHCl_3$), успішно пройшла доклінічні дослідження.

Отримані експериментальні дані дозволили обгрунтувати спосіб одержання субстанції силібор за новою технологією, адаптувати його до промислових умов, розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва з врахуванням вимог законодавчої бази і нормативних галузевих актів з охорони праці та екологічної безпеки [5].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено нову промислову технологію комплексної переробки плодів розторопші плямистої з одержанням олії розторопші та субстанції силібор з виключенням із виробництва екологічно небезпечних розчинників чотирихлористого вуглецю та метиленхлориду.

2. Розроблено екологічно-безпечну технологічну та апаратурну схеми комплексної переробки плодів розторопші.

3. Промислову технологію одержання олії розторопші, клітковини та субстанції силібор апробовано в умовах ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я".

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 603386 СССР, МКИ А 61 К35/78 // Открытия. Изобретения. — 1978. — №15.
2. А.с. 1433391 СССР, МКИ А 61 К35/78 // Открытия. Изобретения. — 1988. — №30.
3. А.с. 598544 СССР, МКИ А 61 К 35/78 // Открытия. Изобретения. — 1978. — №10.
4. Николов Н., Битев Ат., Андронова Е. // Год. Висш. Химикотехнол. Инст., София. — 1990. — Т. 30, №3. — С. 209-214.
5. НАПБ В.01.051-99/191. Правила пожежної безпеки для підприємств з виробництва лікарських засобів. — К.: Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості, 2001. — 360 с.
6. Сергеев Ю.А. США: международный технологический бизнес. — М.: Международные отношения, 1989. — 208 с.
7. Сокольская Т.А. // Хим.-фармац. журн. — 2000. — №9. — С. 27-23.
8. Cade D., Cole E. T., Mayer J-Ph., Wittwer F. // AstaPharm.Technol. — 1987. — Vol. 33, №2. — P. 97-100.
9. Czech Pharmacopoeia, 1997, Suppl. 1999.
10. Deutsche Arzneibuch X. — Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag. Monographie:Cardui mariae fructus, Mariendistelfruchte, 1998.
11. Leng-Peschulov. E. // Phytotherapy Res. — 1996. — 10 (Suppl 1). — S. 25-26.
12. Leng-Peschulov E., Strenge-Hesse A.Z. // Phytother. — 1991. — №12. — P. 162-174.
13. Pat. Wo 0113930 A1 France, 1PC A61K35/78. Utilization dietetique des huiles de cynara carduncules et de silibum marianum / Jean Julia(France). — №9902046. Filed: 26.08.99. Publ.: 01.03.2001. — 11 p.
14. Peter A., Hansel R. // Tetrahedron Let. — 1968. — №25. — P. 2911-2916.
15. Shulz H.U., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // Forsch. Drug Res. — 1995. — №45. — S. 61-64.
16. Wagner H., Horhammer L., Munster R. // Forsch. Drug Res. — 1968. — №18 (6). — P. 688-696.
17. Wagner H., Diesel P., Selts M. // Forsch. Drug Res. — 1980. — №24. — P. 466-471.

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ С РАЗРАБОТКОЙ НОВОГО СПОСОБА ОЧИСТКИ И ВЫДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ СИЛИБОР

Т.Н.Зубченко, А.И.Тихонов, Н.Н.Скакун

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать промышленную технологию комплексной переработки плодов расторопши пятнистой, исключить из технологии озоноразрушающие растворители. Разработаны технологическая и аппаратурная схемы комплексной переработки плодов расторопши. Технология производства субстанции силибор адаптирована к промышленным условиям.

UDC 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

COMPLEX PROCESSING OF CARDIU MARIANAE FRUITS WITH A NEW METHOD OF CLEANING AND EXTRACTING OF CILIBOR SUBSTANCE

T.N.Zubchenko, A.I.Tikhonov, N.N.Skakun

The experimental research conducted allowed to substantiate the industrial technology of the complex processing of Cardui marianae fruits and exclude ozono-destructive solvents from the technology. The technological and instrumental schemes of the complex processing of Cardui marianae fruits have been worked out. The technology of the Silibor substance manufacture has been adapted to the industrial conditions.