

**ЭКСТРАКЦИЯ ИЗ ПОЛИДИСПЕРСНОГО СЫРЬЯ:  
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА**

**Саламатин А.А., асп. 3 года обучения**

Руководитель: **Егоров А.Г.**, докт. физ-мат. наук, проф.  
Казанский (Приволжский) федеральный университет,  
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Российская Федерация

**Макарова А.С., асп. 4 года обучения**

Руководитель: **Хазиев Р.Ш.**, канд. фарм. наук, доц.  
Казанский Государственный Медицинский Университет,  
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

**E-mail:** arthouse131@rambler.ru, anela\_90@mail.ru

На примере извлечения дитерпенов из золотых листьев шалфея лекарственного анализируется влияние фракционного состава навески на кинетику экстракции. Для интерпретации результатов экстракции предложена диффузионная модель процесса, содержащая один неизвестный параметр – коэффициент эффективной диффузии  $D$  целевых соединений в частицах сырья.

**Ключевые слова:** полидисперсное сырье, экстракция на водяной бане, математическое моделирование, шалфей лекарственный.

### Введение

Одной из актуальных проблем современной фармакогнозии на этапе контроля качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) являются вопросы совершенствования методик количественного анализа действующих веществ в ЛРС. Большинство известных методик количественного определения включает в качестве одной из основных стадий экстракцию действующих соединений растворителем [1]. В каждом конкретном случае исследования взаимодействия пары сырье – растворитель важным шагом является понимание кинетики массопереноса на микроуровне индивидуальной частицы и на макроуровне раствора, содержащего взвешенные частицы измельченного полидисперсного сырья.

Адекватная интерпретация результатов, получаемых в ходе лабораторных экспериментов – одна из фундаментальных задач, возникающая в этой связи. Часто результаты представлены в виде наблюдаемых зависимостей количества извлеченного экстракта от времени экстрагирования [2,3]. Существенное влияние на форму этих кривых оказывает полидисперсность навески, обусловленная предварительным измельчением сырья [4]. Ее влияние на кинетику экстракции анализировалось в ходе проведенных лабораторных исследований. В результате предложена количественная интерпретация экспериментальных данных в рамках диффузионной модели, основанной на законе Фика [2].

### Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались листья шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L., сем. *Lamiaceae*), приобретенные в розничной аптечной сети и выпускаемые в форме фильтр-пакетов (производство ЗАО “Ст-Медифарм”). Согласно указаниям, на упаковке размер частиц не превышает 2 мм. Фракционный состав сырья из фильтр-пакетов определялся на основе ситового анализа. Размеры отверстий и массовые доли отдельных фракций приведены на рис. 1.

Количественное содержание дитерпеновых кислот в сырье определялось спектрофотометрическим методом после их экстракции селективным растворителем (петролейным эфиром 40/70) [2]. При расчетах использован удельный показатель поглощения карназоловой кислоты, равный 40.92 [5]. Определение дитерпеновых кислот в растворе проводилось сразу после закипания растворителя и через 5, 10, 20, 30 и 60 минут его кипения в колбе.

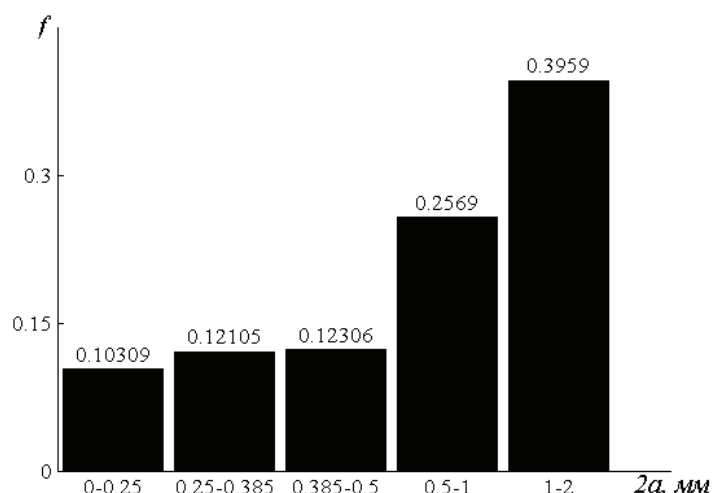


Рис. 1. Массовые доли  $f$  различных фракций частиц в навеске сырья из фильтр-пакетов,  $2a$  – диаметр отверстий сит, использованных в опытах

### Результаты и обсуждение

В ходе выполнения экспериментов по описанной методике были получены кинетические кривые, изображенные на рис. 2. Маркеры означают массу  $Y(t)$  целевых соединений, извлеченных к моменту времени  $t$  из сырья и отнесенную к массе навески. Время  $t = 0$  отвечает моменту закипания растворителя. Результаты, отмеченные кругами, получены при экстракции из грубоизмельченного сырья (фильтр-пакеты), квадратные маркеры – при тонком измельчении на электромельнице, которое производилось с целью уменьшения среднего размера частиц в навеске.

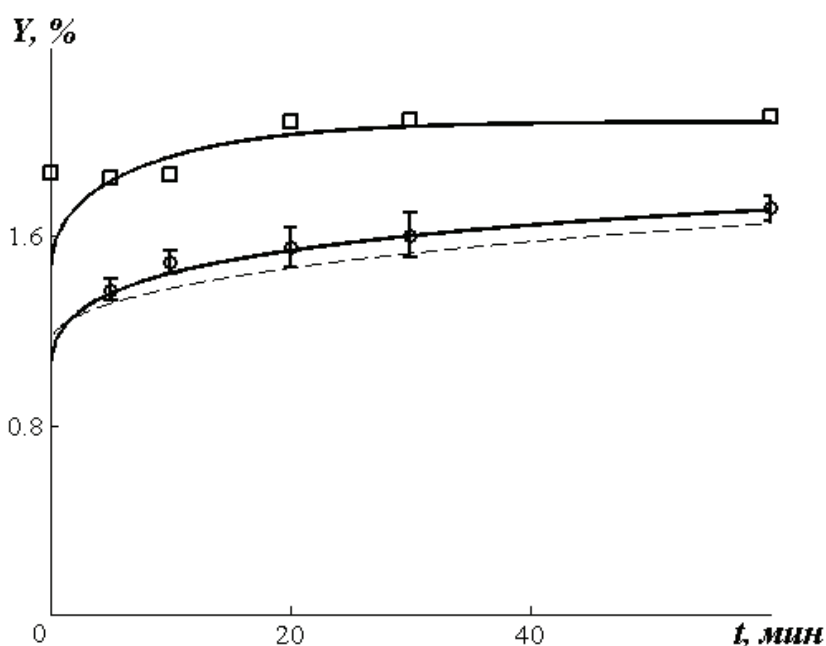


Рис. 2. Масса экстрагированных дитерпеновых кислот  $Y$ , отнесенная к массе навески, в разные моменты  $t$  экстракции. Маркеры – экспериментальные данные, линии – теоретические кривые

Интересно, что высокое (до 80%) начальное извлечение целевых соединений сопровождается существенным замедлением темпов экстракции при  $t > 0$ . Предположительно, это связано с полидисперсностью навески. Как известно, кинетика истощения в значительной степени определяется удельной поверхностью частицы. Мелкодисперсная фракция совместно с приповерхностным слоем крупной фракции [3] являются источником действующих веществ на этапе нагревания растворителя,  $t < 0$ , а

экстракция из внутреннего объема крупнодисперсной фракции протекает гораздо медленнее, что наблюдается при  $t > 0$ .

Апробация гипотезы о влиянии полидисперсности проводилась в рамках модели диффузионного переноса веществ в соответствие с законом Фика, подробности которой приведены в работе [2]. Изменение средней концентрации  $C$  раствора в колбе определяется по следующему закону

$$\frac{dC}{dt} = -D \sum_{k=1}^n S_k J_k(t) f_k, \quad C(t=0) = C_0, \quad (1)$$

выражающему баланс целевых соединений в колбе. Здесь  $D$  – коэффициент эффективной диффузии соединений в сырье – является адаптационным параметром модели,  $n$  – число фракций в навеске,  $f_k$  – массовая доля  $k$ -ой фракции,  $S_k$  – ее удельная поверхность, и произведение  $DJ_k$  – поступление в колбу массы целевых соединений с единицы поверхности частицы за единицу времени. Решение уравнения баланса (1) зависит от начальной концентрации раствора  $C_0$ , соответствующей моменту закипания растворителя. Она может быть определена экспериментально.

Приведенные на рис. 2 кинетические кривые (непрерывные линии) получены при одинаковом значении коэффициента диффузии  $D = 2.5 \times 10^{-12} \text{ м}^2 / \text{с}$ . В случае сплошных линий учтен полидисперсный состав навески, а пунктирная линия получена в рамках монодисперсного приближения.

### Вывод

В заключение стоит отметить, что при учете полидисперсного состава навески становится возможным описать многие эффекты, вызванные предварительным измельчением сырья. Однако кинетика экстракции определяется также и химическим взаимодействием действующих веществ с растворителем и внутренними биологическими мембранами сырья.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках грантов 15-41-02542 р\_поволжье\_а и 16-31-00007 мол\_а.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд., вып.2. М.: Медицина, 1990; 400 с.
2. Саламатин А.А., Хазиев Р.Ш., Макарова А.С., Иванова С.А. Кинетика экстракции биологически активных веществ из растительного сырья кипящим растворителем // Теоретические основы химической технологии. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 206-213.
3. Bucic-Kojic A., Sovova H., Planinic M., Tomas S. Temperature-dependent kinetics of grape seed phenolic compounds extraction: Experiment and model // Food Chemistry. – 2013. – V. 136, № 3-4. – P. 1136-1140.
4. Саламатин А.А., Егоров А.Г., Максудов Р.Н., Аляев В.А. Интерпретация кривых выхода извлекаемых компонентов при сверхкритической флюидной экстракции // Вестник КНИТУ. – 2013. – Т. 16, № 22. – С. 74-77.
5. Зилфикаров И.Н., Жилин А.В. Определение дитерпеновых кислот в сырье и препаратах шалфея лекарственного // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 7-9.

### SUMMARY

#### EXTRACTION FROM POLYDISPERSE PLANT MATERIAL: MATHEMATICAL MODEL OF THE PROCESS

Salamatin A.A., 3<sup>rd</sup> year PhD student

Kazan Federal University;

18, Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russian Federation

Makarova A.S., 4<sup>th</sup> year PhD student

Kazan State Medical University

49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

Influence of the ground sage leaves fractional composition on the extraction kinetics of diterpene acids is studied. The obtained experimental data have been interpreted in terms of the diffusion model, based on the Fick's

law. It contains only one adaptive parameter – effective (apparent) diffusion coefficient  $D$  of target compounds inside the plant material.

#### REFERENCES

1. XI State Pharmacopeia of USSR. M.: 1990; 400 p. (in Russian)
2. Salamatin A.A., Khaziev R.Sh., Makarova A.S., Ivanova S.A. Extraction kinetics of bioactive compounds from plant material with boiling solvent // Theoretical Foundations of Chemical Engineering and Technology. – 2015. – Vol. 49, № 2. – P. 200-206.
3. Bucic-Kojic A., Sovova H., Planinic M., Tomas S. Temperature-dependent kinetics of grape seed phenolic compounds extraction: Experiment and model // Food Chemistry. – 2013. – V. 136, № 3-4. – P. 1136-1140.
4. Salamatin A.A., Egorov A.G., Maksudov R.N., Alyaev V.A. Interpretation of overall extraction curves at supercritical fluid extraction process // Herald of KSTU. – 2013. – Vol. 16, № 22. – P. 74-77. (in Russian)
5. Zilfikarov I.N., Zhilin A.V. Determination of diterpenic acids in the raw materials and preparations of garden sage (*Salvia officinalis*) // Farmaciya. – 2007. – № 2. – P. 7–9. (in Russian).

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ПУТЬ РАЗРАБОТКИ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ФЛАВОНОИДОВ

Терехов Р.П., студ. 4 курса

Руководитель: Селиванова И.А., докт. фарм. наук, проф.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

**E-mail:** intelligent13@yandex.ru

В статье представлен обзор литературы по применению компьютерного моделирования в области исследования флавоноидов. Отражены результаты статистического анализа используемого программного обеспечения. Отмечены тенденции к экспоненциальному росту числа публикаций и к комплексным трансляционным исследованиям при создании фитопрепаратов на базе флавоноидов.

**Ключевые слова:** молекулярное моделирование, докинг, флавоноиды, разработка лекарственных препаратов.

Нобелевская премия по химии в 2013 году была присуждена М. Левитту, А. Уоршеллу и М. Карплюсу за «развитие многомасштабных моделей сложных химических систем». Работы этих ученых легли в основу квантово-механических и молекулярно-динамических подходов, используемых в современных компьютерных программах для молекулярного моделирования (*in silico*). Эти подходы обеспечили научный прорыв во многих областях исследовательской деятельности, в частности, в разработке лекарственных препаратов [1].

Флавоноиды – вещества растительного происхождения, обладающие широким спектром фармакологической активности, что в сочетании с безопасностью применения служит весомым аргументом для разработки фитопрепаратов на их основе [2].

За последние пять лет были опубликованы работы, посвященные исследованию флавоноидов методом математического моделирования, но среди них нет обзорных статей.

#### Цель и задачи работы

Выявить тенденции в области использования молекулярного моделирования как инструмента для создания фитопрепаратов на базе флавоноидов.

Для достижения цели требуется решить следующие задачи:

- провести сбор и систематизацию литературных данных о применении компьютерного моделирования в исследованиях флавоноидов;
- проанализировать базы данных и программное обеспечение;