

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к способам получения лекарственных препаратов из растительного сырья. Для сокращения времени проведения технологического процесса, повышения выхода целевого продукта и снижения расхода исходного сырья и растворителей - дихлорэтана и Н-бутанола процессы очистки водного раствора калеффона дихлорэтаном, извлечения целевого продукта Н-бутанолом и промывки водой совмещены по времени и их проводят непрерывно и последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании, при этом извлечение целевого продукта Н-бутанолом осуществляют непосредственно после очистки водного раствора калеффона дихлорэтаном.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к способам получения лекарственных препаратов из растительного сырья.

Известен способ получения полифенольных соединений, обладающих противовоспалительным действием из травы ландыша, согласно которому сырье экстрагируют спиртом, упаривают, отделяют хлорофилл, обрабатывают водным раствором смеси органических растворителей, сорбции водной фазы на полиамидном сорбенте десорбции водным спиртом [Авт.св.№ 378245, кл. А 61 К 27/14,1972].

У заявляемого способа и аналога имеются следующие общие признаки: экстракция растительного сырья этиловым спиртом, упаривание, извлечение целевого продукта.

Получение требуемого технического результата при использовании невозможно потому, что известный способ получения полифенольных соединений, обладающих противовоспалительным действием, обеспечивает малый выход готового препарата из-за использования полиамидного сорбента, содержащего кислоту, оставшуюся в нем в процессе его получения, которая ведет к частичному разложению гликозидированных фенольных соединений и их эфиров, а также из-за многостадийного прерывистого технологического процесса и его длительности.

Наиболее близким к предлагаемому является способ получения полифенольных соединений, обладающих противовоспалительным действием, путем экстрагирования растительного сырья органическим растворителем, упаривания и очистки, в котором соцветия календулы экстрагируют хлорзамещенным углеводородом, вторично экстрагируют 70%-ным спиртом и после упаривания спиртового раствора извлечения очищают хлорзамещенным углеводородом, например дихлорэтаном. После очистки водного раствора препарата дихлорэтаном его вновь упаривают. Выпавший при стоянии упаренного экстракта осадок удаляют центрифугированием, а отцентрифугированный прозрачный раствор смешивают с полиамидным сорбентом, который затем высушивают на воздухе. Высушенный с экстрактом адсорбент наносят на колонку с полиамидным сорбентом и промывают водой для удаления балластных веществ. Затем флавоноидные и другие фенольные соединения элюируют крепким спиртом. Затем упаривают до получения сухого остатка, после измельчения которого получают готовый препарат.

Выход составляет 0,7-1,0% от веса сухого сырья [Авт.св.№ 555888, кл. А 61 К 35/78, опублик. 1977].

У заявляемого способа и прототипа имеются следующие общие существенные признаки: экстракция соцветий ноготков лекарственных этиловым спиртом, упаривание, очистка дихлорэтаном водного раствора, извлечение целевого продукта, промывка водой и сушка.

Получение требуемого технического результата при использовании невозможно потому, что известный способ получения полифенольных соединений, обладающих противовоспалительным действием, обеспечивает малый выход готового препарата из-за использования полиамидного сорбента, содержащего кислоту, оставшуюся в нем в процессе его получения, которая ведет к частичному разложению, гликозидированных фенольных соединений и их эфиров, а также из-за многостадийного прерывистого технологического процесса и его длительности.

В основу изобретения поставлена задача создать такой способ получения противовоспалительного препарата, в котором за счет непрерывности проведения процесса жидкостной экстракции последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании обеспечивается сокращение времени проведения способа, упрощение технологического процесса и повышение выхода готового продукта "Калефлон". За счет этого достигнута оптимизация и интенсификация процесса получения противовоспалительного препарата "Калеффона", уменьшение трудозатрат на производство препарата, снижение его себестоимости и значительное улучшение условий труда.

Поставленная задача решается тем, что способ получения противовоспалительного препарата "Калефлон" включает экстракцию соцветий ноготков лекарственных (*Calendula officinalis*) этиловым спиртом, упаривание, очистку дихлорэтаном водного раствора, извлечение целевого продукта, промывку водой и сушку. Согласно изобретению извлечение целевого продукта осуществляют н-бутанолом, процессы очистки водного раствора калеффона дихлорэтаном, извлечение целевого продукта Н-бутанолом и промывка водой совмещены по времени и их проводят непрерывно и последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании, при этом извлечение целевого продукта Н-бутанолом осуществляют непосредственно после очистки водного раствора калеффона дихлорэтаном.

В результате использования заявляемого изобретения обеспечивается получение технического результата, заключающегося в сокращении времени проведения способа, упрощении технологического процесса, уменьшение расходов исходного сырья и используемых дихлорэтана и Н-бутанола, а также в повышении выхода готового продукта.

Между существенными признаками заявляемого изобретения и достигаемым техническим результатом существует следующая причинно-следственная связь.

Проведение процессов жидкостной экстракции, очистки водного раствора калеффона дихлорэтаном, извлечение целевого продукта Н-бутанолом и промывку Н-бутанольных извлечений водой, совмещенных по времени и проводимых непрерывно и последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании, обеспечивает под действием центробежных сил разделение фаз на тяжелую и легкую за счет разности их удельных плотностей. Это приводит к более полному извлечению Н-бутанолом целевого продукта из экстракта и снижению расхода исходного сырья и растворителей: дихлорэтана, Н-бутанола,

обеспечивает качественную водную промывку н-бутанольных извлечений, увеличивает выход готового продукта на 12% и сокращает время проведения всего технологического процесса.

Сущность изобретения поясняется чертежом, на котором представлена технологическая схема проведения предлагаемого способа при извлечении противовоспалительного препарата "Калефлон" из водного раствора калефлона, где 1 - мерник для н-бутанола; 2 - мерник для дистиллированной воды; 3 - мерник для дихлорэтана; 4 - мерник для исходного водного раствора калефлона; 5-8 ротаметры; 9-14 - запорные элементы; 15-24 - центробежные экстракторы, например ЭЦР-100, имеющие ротор для механического перемешивания растворов; 25 - сборник отработанного дихлорэтана; 26 - промежуточный сборник; 27 - сборник бутанольных извлечений; 28 - сборник истощенного водного раствора.

Установка для извлечения противовоспалительного препарата "Калефлон" из водного раствора калефлона содержит мерник 1 для Н-бутанола, который через запорный элемент 9 и ротаметр 5 сообщается с центробежным экстрактором 15, который соединен со сборником 28; мерник 2 для дистиллированной воды через запорный элемент 10 и ротаметр 6 сообщается с центробежным экстрактором 20, который соединен со сборником 27; мерник 3 дихлорэтана через запорный элемент 11 и ротаметр 7 сообщается с центробежным экстрактором 21, который соединен со сборником 26 и сообщен с центробежным экстрактором 19,* мерник 4 для исходного водного раствора калефлона через запорный элемент 12 и ротаметр 8 сообщается с центробежным экстрактором 24, который соединен со сборником 25.

Для осуществления предлагаемого технологического процесса центробежные экстракторы соединены между собой последовательно через запорные элементы 14 блоками 15-20 и 21-24, при этом центробежный экстрактор 21 сообщается с центробежным экстрактором 19. Каждый одиночный центробежный экстрактор имеет камеру смещения, где при перемешивании исходных растворов происходит жидкостная экстракция, и вращающийся ротор, который осуществляет механическое интенсивное перемешивание и разделение фаз на тяжелую и легкую за счет разности их плотностей под действием центробежных сил.

Предлагаемый способ получения противовоспалительного препарата "Калефлон" осуществляют следующим образом.

Измельчение соцветия ноготков лекарственных (*Calendula officinalis*) предварительно обрабатывают хлорзамещенным углеводородом, например хлористым метилом, для удаления каротиноидных соединений, мешающих выделению целевого продукта. Затем полифенольные соединения экстрагируют из сырья 80%-ным этиловым спиртом. Объединенные с 3-х сливов экстракты упаривают в вакууме до полного удаления спирта. Водный остаток, полученный после упаривания водноспиртового экстракта калефлона, очищают дихлорэтаном, сразу экстрагируют и извлекают целевой продукт Н-бутанолом, а затем промывают водой бутанольные извлечения с целью извлечения флавоноидных веществ. Эти процессы: очистка водного раствора калефлона дихлорэтаном, извлечение целевого продукта н-бутанолом и промывка совмещены по времени и их проводят непрерывно и последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании.

Затем бутанольные извлечения упаривают в вакууме. Остаток растворяют в этиловом спирте, раствор отстаивают, отфильтровывают от выпавшего осадка и упаривают в вакууме до получения сухого порошка.

Так, например, в конкретном случае способ получения противовоспалительного препарата "Калефлон" осуществляют следующим образом.

Измельченные соцветия ноготков, например, в количестве 103±0,1 кг или измельченные соцветия ноготков предварительно обезжиренные хлористым метилом загружают в реактор и экстрагируют 80%-ным этиловым спиртом в количестве 700±50 л, перемешивают в течение 2±0,5 ч и настаивают в течение 1 ч. После слива экстракта повторно экстрагируют 700±50 л экстрагента. После слива полученного экстракта проводят экстракцию в третий раз аналогично первому экстрагированию. Экстракт, полученный при третьей экстракции, направляют на стадию экстракции последующей операции вновь загруженного сырья. А экстракт, полученный при первом и повторном экстрагировании, направляют на стадию упаривания, которую осуществляют, например, в циркуляционном вакуумвыпарном аппарате фирмы "Kavaller", при этом с одной операции получают 55±5 л упаренного экстракта и 700±20 л отгона спирта, передаваемого в реактор для приготовления экстрагента.

Полученный упаренный экстракт, например, в количестве 55±5 л смешивают в сборнике с водой в соотношении 1:1 и пропускают через центрифугу. При этом получают 100±10 л профильтрованного экстракта и 15 кг примесей, которые выбрасывают в отвал.

Затем полученный профильтрованный водный раствор калефлона в количестве 100±10 л направляют на следующую стадию очистки раствора калефлона от смол дихлорэтаном, экстракцию действующего вещества Н-бутанолом и промывку бутанольных извлечений водой, совмещенных по времени, с целью извлечения флавоноидных веществ.

Технологический процесс данной стадии проводят непрерывно и последовательно в противотоке в последовательно соединенных экстракторах при интенсивном механическом перемешивании следующим образом. Дихлорэтан из сборника 3 в количестве 162±10 л со скоростью 39 л/ч через ротаметр 7 подают самотеком в центробежный экстрактор 21 для заполнения дихлорэтаном центробежных экстракторов 21, 22, 23, 24. Первые порции дихлорэтана собирают в промежуточный сборник 26. Через минуту после того как дихлорэтан выйдет из центробежного экстрактора 24 в сборник 25 перекрывают расход дихлорэтана и затем в центробежный экстрактор 24 плавно подают из сборника 4 водный раствор калефлона через ротаметр 8 со скоростью 30 л/ч. Как только очищенный от смол водный раствор калефлона появится на выходе центробежного экстрактора 21, перекрывают запорный элемент 13 в промежуточный сборник 26 и плавно поднимают расход по дихлорэтану до 39 л/ч. Затем в центробежный экстрактор 15 плавно подают из мерника 1 Н-бутанол в количестве 155 ±10 д со скоростью 45 л/ч. При появлении н-бутанольных извлечений из центробежного экстрактора 20 в него подают 80 л промывной дистиллированной воды из мерника 2 через ротаметр 6 со скоростью 9,0 л/ч. Бутанольные извлечения, полученные последовательно в центробежных экстракторах 15-19, поступают в центробежный экстрактор 20, где осуществляют промывку водой. Время

переработки раствора одной операции составляет $3,5 \pm 0,6$ ч. При этом извлечение целевого продукта из водного раствора калефлона осуществляют Н-бутанолом в соотношении 1:1,55.

В центробежных экстракторах 15-24 происходит интенсивное механическое перемешивание, что способствует более полному извлечению целевого продукта и под действием центробежных сил происходит разделение фаз на тяжелую и легкую за счет разности их удельных плотностей с последующим поступлением разделенных растворов самотеком в каждый экстрактор на следующий процесс.

По окончании процесса экстракции в первую очередь прекращают подачу водного раствора калефлона из мерника 4, затем подачу Н-бутанола из мерника 1, дистиллированной воды - из мерника 2 и дихлорэтана - из мерника 3. Затем отключают установку.

Дихлорэтан из промежуточного сборника 26 перед обработкой следующей операции в количестве 150 ± 10 л затягивают с помощью вакуума в сборник и передают на регенерацию.

В течение всего технологического процесса поддерживают следующим режим:

Для водного экстракта калефлона	30 л/ч
Для дихлорэтана	39 л/ч
Для Н-бутанола	45 л/ч
Для промывной дистиллированной воды	9 л/ч

Бутанольные извлечения из сборника 27 с помощью вакуума передают в сборник для отстаивания в течение $1 \pm 0,01$ ч, а затем, после тщательного отделения от водного слоя, направляют на стадию упарки в вакуумциркуляционном аппарате для отгонки Н-бутанола (на схеме не показан), а промывную дистиллированную воду направляют к основному водному экстракту, а не направляют на слив в канализацию, как имело место в способе прототипа.

Затем отстоявшиеся н-бутанольные извлечения в количестве 145 ± 5 л после тщательного отделения от водного слоя из сборника при помощи вакуума направляют в циркуляционный вакуум-выпарной аппарат.

Процесс упаривания проводят при температуре $85 \pm 5^\circ\text{C}$, разрежении $0,625 \pm 0,025$ кгс/см², ($0,0625 \pm 0,0025$ МПа), давлении пара в калорифере не более $1,2$ кгс/см² ($0,12$ МПа) до полной отгонки Н-бутакола. Полученный конденсат Н-бутанола в количестве 135 ± 10 л из приемной колбы выпарного аппарата с помощью вакуума подают в мерник, где после отстаивания отделяют конденсат от водного слоя, а затем используют его для жидкостной экстракции последующей операции. Для удаления остатков Н-бутанола к густому остатку в вакуум-выпарной циркуляционный аппарат затягивают $15 \pm 0,1$ л этанолового спирта-ректификата. Затем вакуум выключают и при нагревании растворяют густой остаток в этиловом спирте до получения однородного раствора. Полученный раствор упаривают аналогично ранее описанному до прекращения отгонки растворителя.

В выпарной аппарат к кубовому остатку затягивают вторично $15,1 \pm 0,1$ л этилового спирта-ректификата, растворяют аналогично выше описанному и полученный раствор упаривают под вакуумом до объема 9 ± 1 л. Полученный спиртовой раствор самотеком сливают в приемник и передают на стадию очистки технического калефлона. Полученный спиртовой раствор калефлона оставляют в приемнике на $13,5 \pm 1,5$ ч при комнатной температуре, после чего спиртовой раствор калефлона вручную передают из приемника на фильтровальную воронку со складчатым фильтром. Фильтрат самотеком собирают в сборнике, а оставшийся на фильтре осадок примесей выбрасывают в отвал а профильтрованный спиртовой раствор калефлона затягивают с помощью вакуума в циркуляционный вакуум-выпарной аппарат. Упаривание проводят при температуре $75 \pm 5^\circ\text{C}$, разрежении $0,625 \pm 0,025$ кгс/см² ($0,0625 \pm 0,0025$ МПа), давлении пара в калорифере $1,35 \pm 0,15$ кгс/см² ($0,135 \pm 0,05$ МПа) до кубового остатка $4,5-0,5$ л. Полученный кубовый остаток калефлона в количестве $4,5 \pm 0,5$ л сливают в промежуточный приемник и сушат в вакуум-сушильном шкафу на противнях при температуре $75,5 \pm 5^\circ\text{C}$, при разрежении $0,875 \pm 0,025$ кгс/см² ($0,0875 \pm 0,025$ МПа) до пористого сухого коржа коричневого цвета, представляющего собой очищенный калефлон, измельчают в течение 7 ± 1 ч и просеивают через капроновое сито № 0,315.

Качество получаемого готового продукта составляет ФС 42-2256-84, по которой он выпускается. Фармакологическая характеристика и хроматографические исследования подтверждают идентичность препарата.

Предложенный способ получения противовоспалительного препарата "Калефлон" прошел опытную проверку на заводе и предложен к внедрению.

При использовании данного изобретения обеспечивается сокращение времени проведения всего процесса почти в 1,4 раза, уменьшение расхода исходного сырья и материалов - дихлорэтана и Н-бутанола почти в 2 раза, повышение выхода порошка калефлона на 12%. Кроме того, упрощен и сокращен по времени в 1,4 раза технологический процесс в связи с сокращением операций многократного залива и слива растворителей на различных стадиях очистки водного раствора калефлона, а также исключения операции упаривания.

За счет этого достигается оптимизация и интенсификация процесса получения противовоспалительного препарата "Калефлон", уменьшение трудозатрат на его производство, снижение себестоимости и значительное улучшение условий труда.

