

Изобретение относится к области фармации и медицинской промышленности, касается способа получения биологически активного вещества - рутина из бутонов цветков софоры японской.

Известны способы получения рутина из различных растительных объектов, например, из надземной части гречихи [1,2], надземной части клоповника широколистного [3], из отходов табака [4], из стручков диморфонды [5]. В этих способах для получения целевого продукта экстракцию из растительного сырья ведут: водой [1,2], 95%-ным этанолом [3], 70%-ным этанолом [4], 1,4-ди-оксаном [5].

Известны также ряд способов получения рутина из софоры японской. Так, по способу [6] сырье экстрагируют 70%-ным этанолом при перемешивании, фильтруют извлечение и обрабатывают смесью тетрахлорметанола и воды, водно-спиртовую фазу упаривают, целевой продукт кристаллизуют при охлаждении, фильтруют, промывают 50%-ным этанолом и сушат. Выход 22,3% от содержания рутина в сырье.

По способу [7] сырье экстрагируют горячей водой порциями пятикратно при соотношении сырье:экстрагент (1:22), фильтруют извлечения, охлаждают, отделяют целевой продукт, перекристаллизовывают из 95%-ного этанола, очищают ацетоном, высушивают, выход рутина 10-12%.

В немецком патенте [8] сырье экстрагируют безводным метанолом, упаривают, остаток растворяют в метаноле и обрабатывают смесью хлороформ-вода, из водной фазы выделяют рутин.

Таким образом, в этих способах-аналогах рутин экстрагируют из сырья: метанолом [8], 70%-ным этанолом или горячей водой [6,7] с последующей очисткой целевого продукта смесями органических растворителей (тетрахлорметан, хлороформ) и кристаллизацией при охлаждении, перекристаллизацией из этанола (ацетона) и сушки.

По сравнению с заявляемым эти способы многостадийны, предусматривают применение высокотоксичных растворителей, жесткие температурные параметры, имеют более низкие выходы целевого продукта.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения рутина [9], в соответствии с которым цельные неизмельченные бутоны цветков софоры японской при перемешивании экстрагируют в течение 1,5-2 часов горячей водой (температура до 105°C), затем извлечение декантируют с сырья, фильтруют и сливают в кристаллизатор. Экстракцию горячей водой проводят еще четырежды, каждый раз в течение 1 часа, при соотношении сырье:экстрагент(1:10). Фильтрованные экстракты выдерживают в кристаллизаторах в течение 24 часов при температуре 5-6°C. Выпавший осадок отделяют на фильтрующей центрифуге с получением технического рутина, который сушат в вакуум-сушильном шкафу при 50-60°C. Затем сухой продукт загружают в реактор с мешалкой и при нагревании растворяют в 30-ти объемах (от массы рутина ) 96%-ного этанола. Полностью растворенный в этаноле продукт фильтруют через нутч-фильтр. Фильтрат упаривают наполовину, от первоначального объема, добавляют 1/3 дистиллированной воды от первоначального спиртового раствора и продолжают упаривать пока температура в реакторе достигнет 90°C. После этого густую массу сливают в кристаллизатор, в котором раствор выдерживают в течение 24 часов при температуре 5°C. Выпавший осадок рутина отделяют на центрифуге, переносят в кристаллизатор и обрабатывают ацетоном для отделения примесей. Отфильтровывают, промывают ацетоном, хорошо отжимают на фильтре и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50-60°C и остаточном давлении 50-100мм рт.ст. до постоянной массы. Высушенный продукт измельчают в шаровой мельнице, просеивают через капроновое сито и расфасовывают. Выход рутина 10-12% от массы воздушно-сухого растительного сырья.

В основу заявляемого изобретения поставлена техническая задача получения рутина, при решении которой новая совокупность технологических приемов позволила обеспечить более высокий выход целевого продукта и упростить технологию.

К причинам, препятствующим достижению в прототипе требуемого технического результата можно отнести: горячая вода как экстрагент не обеспечивает полноты извлечения целевого продукта из неизмельченного цельного сырья, жесткий и длительный температурный режим (около 100°C, время - 10 часов) приводит к частичному разрушению целевого продукта (процесс гидролиза), а также большие объемы получаемых экстрактов способствуют большим потерям целевого продукта при значительных энергетических затратах на производство единицы готового продукта.

Технический результат, получаемый вследствие решения технической задачи выражается в повышении выхода целевого продукта и в упрощении технологии.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления заявляемого изобретения состоят в следующем:

Измельченные до порошка бутоны цветков софоры японской обезжиривают 100%-ным ацетоном при соотношении сырье: растворитель (1:3), экстракцию целевого продукта проводят при температуре 20-25°C 65-75%-ным водным ацетоном при соотношении сырье: экстрагент (1:4,5-5,5), а перед охлаждением из экстракта упаривают ацетон. Затем целевой продукт выделяют обычным методом. Выход целевого продукта составляет около 23% от массы сырья или 92% от содержания рутина в сырье (при 25%-ном содержании рутина в исходном сырье).

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления заявляемого изобретения.

Пример 1. Исходное сырье - воздушно-сухие бутоны цветков софоры японской измельчают методом вальцевания до порошка с величиной частиц не более 1 мм.

50,0 кг измельченного сырья загружают в экстрактор фильтрационного типа равномерным плотным слоем.

Для удаления из сырья липофильных соединений его обезжиривают, обрабатывая 150 л чистого 100%-ного ацетона. Отбор извлечения ведут с помощью вакуума со средней скоростью около 25 л/час с получением 100 л ацетонового экстракта. Полученное извлечение упаривают до густого липофильного остатка и ацетона-отгона, используемого в данном технологическом процессе при получении рутина.

Обезжиривание сырья чистым ацетоном способствует в приобретении растительным материалом свойств повышенной гидрофильности и увеличению растворимости рутина, содержащегося в сырье, что

способствует увеличению выхода целевого продукта.

Экстракцию целевого продукта проводят 65%-ным водным ацетоном (225 л) при соотношении сырье:экстрагент 1:4,5 со средней скоростью отбора извлечения около 50 л/час при температуре 20-25°C методом фронтальной фильтрации экстрагента через слой сырья с помощью вакуума. Таким образом получают около 200 л водно-ацетонового экстракта.

Полученный экстракт упаривают в вакуум-выпарном аппарате при температуре не выше 70°C до полного удаления ацетона с получением около 25 л концентрата, ацетон-отгон используют в технологическом процессе производства.

Водный концентрат переносят в кристаллизатор и охлаждают до температуры не выше плюс 5-6°C в течение 24 часов с получением осадка технического рутина.

Осадок рутина отделяют на нутч-филт্রে, промывают 5 л охлажденной воды и хорошо отжимают на филт্রে.

Сырой осадок переносят в реактор с мешалкой, паровой рубашкой и растворяют в десяти объемах (около 100 л) нагретого 96%-ного этанола. Раствор горячим фильтруют через друк-филтър, упаривают до 50 л (1/2 первоначального объема), добавляют около 30 л дистиллированной воды и упаривают в вакуум-выпарном аппарате до водного остатка и конечного объема около 20 л. Водный концентрат переносят в кристаллизатор, охлаждают до температуры 5-6°C в течение 12 часов.

Выпавший кристаллический осадок рутина отделяют на филт্রে под вакуумом, промывают 5 л охлажденного 96%-ного этанола, хорошо отжимают на филт্রে. Осадок перекладывают в кювету небольшим слоем, подсушивают на воздухе, а затем высушивают до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при температуре около 60°C в течение 1,5-2 часов. Целевой продукт измельчают в шаровой мельнице и просеивают.

Выход рутина составляет 21,5% (10,7 кг) от массы исходного воздушно-сухого сырья или около 86% от содержания рутина в бутонах цветков софоры японской.

Пример 2. 50,0 кг измельченного воздушно-сухого сырья загружают в экстрактор фильтрационного типа и обезжиривают, обрабатывая 150 л чистого 100%-ного ацетона со средней скоростью отбора извлечения с помощью вакуума около 25 л/час и с получением около 100 л ацетонового экстракта. Полученное извлечение упаривают до густого липофильного остатка и ацетона-отгона, используемого в данном технологическом процессе при получении рутина.

Обезжиренное сырье далее для выделения целевого продукта экстрагируют 70%-ным водным ацетоном (250 л) при соотношении сырье:экстрагент 1:5 со средней скоростью отбора извлечения около 50 л/час при температуре 20-25°C методом фронтальной фильтрации экстрагента через слой сырья с помощью вакуума. Таким образом получают около 230 л водно-ацетонового экстракта.

Полученный экстракт упаривают в вакуум-выпарном аппарате при температуре не выше 70°C до полного удаления ацетона с получением около 25 л, ацетон-отгон используют в получении следующей порции целевого продукта.

Водный концентрат переносят в кристаллизатор и охлаждают до температуры не выше плюс 5-6°C в течение 24 часов с получением осадка технического рутина.

Осадок отделяют на нутч-филт্রে, промывают 5 л охлажденной воды и хорошо отжимают на филт্রে.

Сырой осадок с филтра переносят в реактор и при нагревании растворяют в десяти объемах (около 100 л) 96%-ного этанола. Раствор горячим фильтруют через друк-филтър, упаривают до 50 л (1 /2 первоначального объема), добавляют около 30 л дистиллированной воды и опять упаривают в вакуум-выпарном аппарате до водного концентрата около 20 л. Водный концентрат переносят в кристаллизатор, охлаждают до температуры 5-6°C в течение 12 часов.

Осадок кристаллического рутина отделяют на нутч-филт্রে, промывают 5 л охлажденного 96%-ного этанола, хорошо отжимают на филт্রে. Осадок перекладывают в кювету небольшим слоем, подсушивают на воздухе, а затем высушивают до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при температуре около 60°C в течение 1,5-2 часов. Целевой продукт измельчают в шаровой мельнице и просеивают.

Выход рутина составляет 23% (11,5 кг) от массы исходного воздушно-сухого сырья или 92% от содержания рутина в бутонах цветков софоры японской.

Пример 3. 50,0 кг измельченного в порошок воздушно-сухого сырья загружают в экстрактор и обезжиривают, обрабатывая 150 л чистого 100%-ного ацетона со средней скоростью отбора извлечения около 25 л/час с помощью вакуума и с получением около 100 л ацетонового экстракта. Полученное извлечение упаривают и ацетон-отгон используют в дальнейшем получении рутина.

Экстракцию целевого продукта проводят 75%-ным водным ацетоном (270 л) при соотношении сырье:экстрагент 1:5,5 при температуре 20-25°C со средней скоростью отбора экстракта около 50 л/час с помощью вакуума методом фронтальной фильтрации экстрагента через слой сырья. Таким образом получают около 250 л водно-ацетонового экстракта.

Полученный экстракт упаривают в вакуум-выпарном аппарате при температуре не выше 70°C до полного удаления ацетона и с получением около 25 л концентрата, а ацетон-отгон используют для получения следующей порции целевого продукта.

Водный концентрат переносят в кристаллизатор и охлаждают до температуры не выше плюс 5-6°C в течение 24 часов с получением осадка технического рутина.

Осадок отделяют на нутч-филт্রে, промывают 5 л охлажденного раствора воды и хорошо отжимают на филт্রে.

Сырой осадок с филтра переносят в реактор и при нагревании растворяют в десяти объемах (около 100 л) 96%-ного этанола. Раствор горячим фильтруют через друк-филтър, упаривают до 50 л (1 /2 первоначального объема), добавляют около 30 л дистиллированной воды и опять упаривают в вакуум-выпарном аппарате до водного концентрата около 20 л. Водный концентрат переносят в кристаллизатор, охлаждают до температуры 5-6°C в течение 12 часов.

Осадок кристаллического рутина отделяют на нутч-филтре, промывают 5 л охлажденного 96%-ного этанола, хорошо отжимают на фильтре. Осадок перекалывают в кювету небольшим слоем, подсушивают на воздухе, а затем высушивают до постоянной массы в вакуум-сушильном шкафу при температуре около 60°C в течение 1,5-2 часов. Целевой продукт измельчают в шаровой мельнице и просеивают.

Выход рутина составляет 22,7% (11,4 кг) от массы исходного воздушно-сухого сырья или 90% от содержания рутина в бутонах цветков софоры японской (при 25%-ном содержании рутина в сырье).

Для сравнения характеристики вариантов технологического режима выделения рутина из сырья проводили проверку содержания суммы экстрагируемых веществ и рутина в получаемых извлечениях.

С целью определения полноты водно-ацетоновой экстракции при извлечении целевого продукта в каждом варианте аликвоту шрота обрабатывали пятью объемами от массы сырья горячей водой.

Из получаемых извлечений выделяли рутин и экстрактивные вещества, которые анализировали по общепринятым методикам.

Данные определений и проведенных анализов представлены в табл. 1-5.

Таким образом, экстрагирование сырья (после предварительного его обезжиривания 100%-ным ацетоном) 65-75%-ными водно-ацетоновыми смесями позволяет достичь выхода целевого продукта - рутина около 86-92% от содержания его в растительном сырье, т.е. достичь необходимого технического результата.

Таким образом, по заявляемому способу выход рутина увеличивается в два раза, уменьшается расход этанола, упрощается технология.

Таким образом, рутин, полученный по способу, прототипу и получаемый по заявляемому способу по своим характеристикам идентичен. Получаемый по заявляемому способу целевой продукт отвечает требованиям фармакопейного препарата (по ГФ Х изд., статья 587).

С целью сравнительного определения полноты проведенной водно-ацетоновой экстракции при выделении целевого продукта (рутина) аликвоту шрота обрабатывают горячей водой при соотношении шрот: экстрагент 1:5. Затем из получаемых водных извлечений выделяют экстрагируемые вещества и рутин по известным методикам и определяют их содержание. Данные анализа приведены в табл. 5.

Таблица 1

**Влияние концентрации ацетона в экстрагенте на выход целевого продукта из растительного сырья**

Экстрагент	Содержание ацетона в экстрагенте при соотношении сырье:экстрагент 1:5 (масса : объем)						Обезжирив. сырье:растворит. 1:3
Ацетон	60 %	65 %	70 %	75 %	80 %	90 %	100 %
Выход в % % от массы сырья: экстрагируемых веществ	35,0	36,0	38,0	35,5	30,0	22,0	2,0
в том числе: рутина	19,5	21,5	23,0	22,7	16,5	12,5	0,5
Экстрагируемых веществ от массы сырья в кг	17,5	18,0	19,5	18,7	15,0	11,0	1,0
в том числе: рутина в кг	9,8	10,7	11,5	11,4	8,3	6,5	0,25
Выход рутина от содержания в сырье в % %	78,0	86,0	92,0	90,0	66,0	52,0	2,0

**П р и м е ч а н и е:** 1) Увеличение содержания ацетона в экстрагенте более 75% снижает растворимость рутина в экстрагенте и затрудняет его извлечение из сырья, а следовательно снижает и выход рутина.

2) Увеличение содержания воды в экстрагенте повышает растворимость самого рутина, а также и других высокомолекулярных соединений (пектин, полисахариды и т.п.). Эти вещества затрудняют кристаллизацию рутина из концентратов (явления солюбилизации, сорбции), тем самым снижают выход целевого продукта.

Таблица 2

**Влияние количества (объема) экстрагента на выход целевого продукта (постоянный экстрагент 70%-ный ацетон)**

Экстрагент	Соотношение сырье:экстрагент (масса:объем)							
70% ацетон	1:2,5	1:3,0	1:3,5	1:4,0	1:4,5	1:5	1:6	1:7
Выход в % % от массы сырья: экстрагируемых веществ	8,2	16,4	20,2	28,0	35,0	38,0	38,5	38,8
в том числе: рутина	6,2	10,6	16,2	18,4	22,5	23,0	22,6	22,9
Выход в % % от содержания в сырье: экстрагируемых веществ	18,4	36,8	45,4	62,9	78,5	88,4	89,5	90,5
в том числе: рутина	24,8	42,4	64,8	77,6	86,0	92,0	90,9	91,7

**П р и м е ч а н и е.** 1) При уменьшении соотношения сырье:экстрагент (уменьшение объема экстрагента) менее 1:4,5 – снижается выход экстрагируемых веществ и рутина за счет недостаточности объема экстрагента, приводящего к снижению эффективности процесса экстрагирования.

2) При увеличении соотношения сырье : экстрагент выше 1:5,5 – выхода экстрактивных веществ и рутина существенно не повышаются или находятся на одном уровне, т.е. достигается полнота экстракции.

3) В пределах соотношения сырье : экстрагент 1:4,5–5,5 – наблюдается достижение оптимального выхода по экстрактивным веществам и рутина, т.е. достижения технического результата.

Т а б л и ц а 3

Сравнительная характеристика признаков по способу-прототипу и заявляемому способу

Сравнительные признаки	Признаки по способу-прототипу	Признаки по заявляемому способу
1. Сырье	Бутоны цветков софоры японской (цельные)	Бутоны цветков софоры японской (измельченные)
2. Обезжиривание: растворитель	—	100%-ный ацетон
3. Экстрагирование: экстрагент соотношение сырья:экстрагент температура экстрагирования	Вода  1:10 (один залив)  около 100°C	65–75 %-ный водный ацетон  1:5 (общий объем)  около 25°C
4. Упаривание: удаление ацетона	—	до 1/10 первоначального объема (полностью ацетон)
5. Выделение рутина: температура время	5–6°C 24 часа	5–6°C 24 часа
6. Фильтрация и промывка	Проводят	Проводят
7. Высушивание осадка	50–60°C	—
8. Очистка рутина: растворение в 96%-ном этаноле объем этанола фильтрование упаривание разбавление водой доупаривание кристаллизация	Проводят 30-кратный Проводят до 1/2 объема на 1/3 объема Проводят 24 часа	Проводят 10-кратный Проводят до 1/2 объема на 1/3 объема Проводят 24 часа
9. Отделение осадка	Центрифугирование	На нутч-филтре
10. Отделение примесей	Ацетоном	—
11. Фильтрование и промывка	Ацетоном	96% этанолом
12. Сушка, измельчение Выход рутина: от массы сырья от содержания в сырье	Проводят  10–12% около 63%	Проводят  22–23% около 90%

Т а б л и ц а 4

Сравнительная характеристика качества рутина, получаемого по способу-прототипу и заявляемому способу

Свойства рутина (по ГФ X, ст. 587)		Препарат, получаемый по способу-прототипу	Препарат, получаемый по заявляемому способу
1.	Описание	Зеленовато-желтый мелко-кристаллический порошок	Зеленовато-желтый кристаллический порошок
2.	Растворимость	Оба препарата практически нерастворимы в воде, мало растворимы в 95%-ном этаноле, умеренно растворимы в кипящем спирте, практически нерастворимы в ацетоне, хлороформе, бензоле и эфире; растворимы в разбавленных растворах едких щелочей	
3.	Подлинность	Положительная реакция на сахара (глюкозу) Положительная реакция на флавоноиды	Положительная реакция на сахара (глюкозу) Положительная реакция на флавоноиды
4.	Отсутствие примесей: нерастворимых в спирте хлорофилла и пигментов алкалоидов	После кипячения со спиртом – прозрачный раствор При взбалтывании с эфиром – эфирный слой остается прозрачным Отсутствует осадок с пикриновой кислотой	После кипячения со спиртом – прозрачный раствор При взбалтывании с эфиром – эфирный слой остается прозрачным Отсутствует осадок с пикриновой кислотой
5.	Присутствие кверцетина не более 5%	Обнаружено 4,5%	Обнаружено 4,3%
6.	Сульфатная зола	Не превышает 0,1%	Не превышает 0,1%
7.	Потеря в массе при высушивании от 6 до 9%	6,9%	7,3 %
8.	Количественное содержание рутина не менее 95%	95,5%	95,7%

# Анализ полноты водно-ацетоновой экстракции

Экстрагент (горячая вода)	Шрот сырья после обработки водным ацетоном:					
	100%	95%	90%	85%	80%	
Выход в % от массы шрота: экстрагируемых веществ	52,0	46,0	30,0	26,0	20,0	
в том числе: рутина	19,0	16,0	8,0	5,0	3,0	

**Примечание.** 1) При увеличении ацетона в экстрагенте выше 75% в шроте сырья остается значительное количество рутина, переходящих затем в горячие водные извлечения.

2) При снижении содержания ацетона в экстрагенте ниже 65% – в шроте остается незначительное количество веществ и рутина.

3) Оптимальное выделение рутина достигается при экстрагировании исходного сырья 65–75% водным ацетоном. Результаты обработки образцов шрота горячей водой, т.е. незначительные выходы неизвлеченного ацетона.