

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 547.91

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ ФУРОКУМАРИНОВ ИЗ ПЛОДОВ АММИ БОЛЬШОЙ

**В.А. Калмыков¹, студент, Н.Н. Прохоренко¹, доцент, Э.Ю. Булычев^{2,@},
доцент, П.В. Крутов³, младший научный сотрудник, А.И. Громакова³,
руководитель группы**

¹Кафедра процессов и аппаратов химической технологии им. Н.И. Гельперина
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

²Кафедра химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

³ФГБНУ ВИЛАР, Москва, 117216 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: bulychev44@rambler.ru

На основании экспериментальных данных, с использованием метода натуральных масштабов, определены экстрагент, время и кратность экстракции фурукумаринов из плодов амми большой. Подобранные условия позволяют сократить время технологического процесса, снизить расход экстрагента и трудозатраты.

Ключевые слова: фурукумарины, экстракция, плоды амми большой, метод натуральных масштабов.

DETERMINATION OF OPTIMUM CONDITIONS OF FUROCOUMARINS EXTRACTION FROM THE FRUITS OF AMMI MAJUS

**V.A. Kalmykov¹, N.N. Prokhorenko¹, E.Yu. Bulychev^{1,@}, P.V. Krutov²,
A.I. Gromakova²**

¹M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies,
Moscow, 119571 Russia

²Pharm Center «VILAR», Moscow, 117216 Russia

@ Corresponding author e-mail: bulychev44@rambler.ru

Extracting time and the multiplicity of extraction of furocoumarins from the fruits of Ammi majus were determined on the basis of experimental data, with the use of method of natural scales. The found conditions enable reducing the technological process time and labor, also reducing the consumption of the extraction agent.

Keywords: furocoumarins, extraction, fruits of Ammi majus, method of natural scales.

На ЗАО «Фармцентр-ВИЛАР» разработана оригинальная технология получения двух препаратов из одного исходного сырья – плодов амми большой (*Ammi majus* L.): «Аммифурина» и «Анмарина». Аммифурина – фотосенсибилизирующий препарат – представляет собой сумму трех фурукумаринов: изопимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина. Анмарин – антимикотическая субстанция – представляет собой смесь двух изомеров ангидромармезина (5'-изопрופןил-4',5'-дигидропсоралена и 5'-изопрופןилпсоралена), получаемую полусинтетическим путем из мармезина.

Целью настоящей работы является модернизация стадии экстракции фурукумаринов при комплексной переработке плодов амми большой, позволяющей получать две лекарственные субстанции в одном технологическом процессе. Эта стадия осуществляется по «псевдонепрерывной» схеме, аналогичной производству препарата «Марены красильной экстракт сухой» [1]. Процесс проводится в одном перколяторе (рис. 1).

В соответствии с этой схемой измельченное исходное сырье подвергается экстракции этиловым спиртом (90-96%-ной концентрации), причем на первой экстракции используется 2-е извлечение от

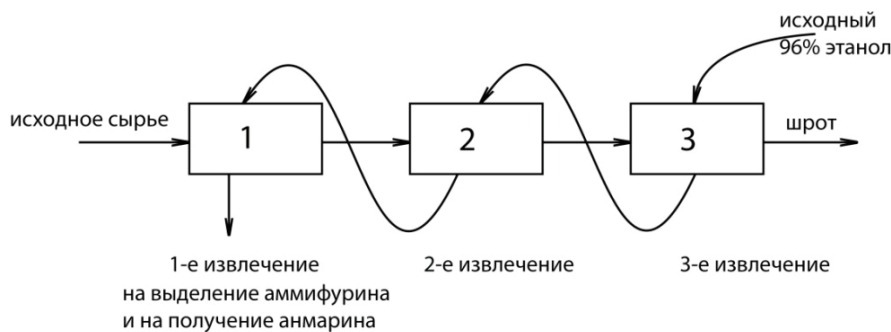


Рис. 1. «Псевдонепрерывная» схема стадии экстракции фурукумаринов при комплексной переработке плодов амми большой.

предыдущей партии. Полученное при этом 1-е извлечение является целевым для двух препаратов, и после его сгущения и обработки водой выделяется технический Аммифурин, а маточный раствор мармезина используется в качестве исходного сырья для получения субстанции препарата Анмарина. Далее твердый остаток подвергается второй экстракции, и в качестве экстрагента используется 3-е извлечение от предыдущей партии, при этом получается 2-е извлечение. На третью экстракцию подают свежий 96%-ный этиловый спирт и при этом получают 3-е извлечение, которое служит экстрагентом на второй экстракции. Истощенное сырье – шрот утилизируется в соответствии с требованиями производственного регламента. Продолжительность первой экстракции 4 ч, второй – 3 ч, третьей – 2 ч. Общая продолжительность этой стадии 9 ч. При этом в 1-м извлечении находится 70-74% фурукумаринов от содержания их в исходном сырье, во 2-м – 20-22% и в 3-м – 4-6%. Несмотря на очевидное преимущество этой технологии (комплексное получение двух субстанций из одного сырья), процесс остается периодическим со всеми недостатками, присущими этому способу экстракции: большая длительность процесса, большие трудо-, энерго- и материальные затраты. В первую очередь, это связано с малой изученностью динамики этого процесса и влиянием на него большого количества факторов. В связи с этим дальнейшее исследование этого процесса проводилось нами с помощью метода натуральных масштабов [2].

Рассмотрим процесс экстракции, как состоящий из двух стадий: растворения и вымывания экстрагируемого вещества [3–5]. Введем исходные обозначения: $2R$ – характерный размер частицы, м; l – длина открытой поры, м; δ – диаметр открытой поры, м.

Гидродинамическая обстановка вокруг частицы характеризуется малыми относительными скоростями жидкой фазы вдоль поверхности частицы. Это позволяет рассматривать механизм переноса примеси (т.е. активного вещества) от поверхности окружающей среды как молекулярный. Для этого механизма интенсивность массопередачи описывается как

$$Nu = \frac{\beta 2R}{D} = 2 \quad (1)$$

где Nu – критерий Нуссельта; β – коэффициент массоотдачи, м/с; D – коэффициент молекулярной диффузии примеси в жидкой фазе, м²/с.

Здесь приходится принимать допущение о том, что все растворимые вещества (а их довольно много, и все имеют разный молекулярный вес и разную структуру молекул) характеризуются, хотя бы по порядку величин, одинаковым коэффициентом молекулярной диффузии.

Искомая функция должна подчиняться закону сохранения массы примеси в виде уравнения Фика-Кирхгофа:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}, \tau \geq 0; 0 \leq x \leq \xi(\tau) \quad (2)$$

Здесь предполагается отсутствие конвективного переноса в капилляре и внутренних источников/стоков примеси в объеме раствора.

Условие единственности решения:

$$\text{- начальные условия: } C(x, \tau = 0) = C_\infty, \quad (3)$$

-граничные условия:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = \frac{D}{R} (C(x=0, \tau) - C_\infty), \quad (4)$$

т.е. диффузионный поток из капилляра равен потоку примеси, отводимой в окружающий раствор. Это условие с учетом (1) принимает вид:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = C_{нас} \frac{d\xi(\tau)}{d\tau}, \quad (5)$$

Граничные условия задачи при

$$x = \xi(\tau): C(x = \xi(\tau), \tau) = C_{нас}, \quad (6)$$

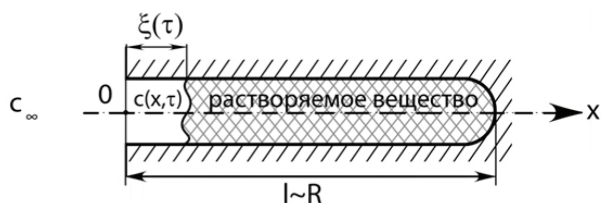


Рис. 2. Расчетная схема математической модели процесса растворения веществ в порах частицы. Обозначения: l – длина поры, м; $l \approx R$. $\xi(\tau)$ – подвижная граница раздела фаз. $C(x, \tau)$ – концентрация примеси в жидкой фазе, кг/м³; τ – время, с; C_∞ – концентрация примеси в растворе вдали от поверхности частицы.

где T – температура, К; $C_{нас}(T)$ – концентрация насыщенного раствора примеси в экстракте. Эту зависимость считаем известной по самой постановке задачи.

Движение границы раздела фаз $\xi(\tau)$ описываем с помощью закона сохранения массы:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = C_{нас} \frac{d\xi(\tau)}{d\tau}, \quad (7)$$

т.е. диффузионный поток массы примеси от границы раздела фаз равен скорости образования растворенной массы примеси.

Начальные условия для уравнения (6):

$$\xi(\tau = 0) = 0 \quad (8)$$

Вводим в рассмотрение масштабы обезразмеривания искомой функции: C_* и аргументов задачи: ξ_*, x_*, τ_* . Решаем задачу – как поиск поля искомой функции с подвижной границей. После обезразмеривания получаем цепочку определительных уравнений:

$$1 \approx \frac{D \tau_*}{x_*^2} \approx \frac{C_\infty}{C_*} \approx \frac{x_*}{R} \approx \frac{C_{нас}(T)}{C_*} \approx \frac{C_{нас}(T) x_* \xi_*}{C_* D \tau_*} \quad (9)$$

Отсюда можно найти выражения всех натуральных масштабов.

Масштаб искомой функции $C_* \approx C_\infty$. Масштаб $x_* \approx R$, м. Физический смысл x_* – глубина влияния граничных условий на поле концентрации примеси в жидкой фазе в поре. Масштаб времени $\tau_* \approx \frac{x_*^2}{D} = \frac{R^2}{D}$, с. Физический

смысл τ_* – за это время поле концентрации примеси изменится существенно, т.е. на величину натурального масштаба C_* . Масштаб перемещения границы раздела фаз $\xi_* \approx \frac{C_* D \tau_*}{C_{нас}(T) x_*} = R$, м. В результате полу-

чается один критерий подобия $\frac{C_\infty}{C_{нас}(T)}$.

Рассмотрим числовой пример: для частиц размером $2R = 3 \cdot 10^{-3}$ м и коэффициента диффузии $D = 3.12 \cdot 10^{-10}$ м/с масштаб времени перестройки поля концентрации примеси равен $\tau_* = \frac{R^2}{D} = \frac{(1.5 \cdot 10^{-3})^2}{3.12 \cdot 10^{-10}} = 7200 \text{ с} = 2 \text{ ч}$. За это

время фронт растворения $\xi(\tau)$ переместится на всю глубину поры R . Скорость движения фронта равна

$$\frac{d\xi(\tau)}{d\tau} = \frac{\xi_*}{\tau_*} = \frac{D}{R} = \frac{3.12 \cdot 10^{-10}}{1.5 \cdot 10^{-3}} = 2.08 \cdot 10^{-7} \text{ м/с.}$$

Когда фронт растворения твердых примесей в капилляре достигнет «дна» капилляра, в самом капилляре будет только жидкая фаза с концентрацией $C(x, \tau = \tau_*)$. Эта функция будет начальной для следующей стадии экстракции – вымывания примеси из капилляра во внешнюю среду, концентрация примеси в которой будет по-прежнему C_∞ .

Для стадия вымывания уравнение переноса примеси:

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}; \quad \tau \geq \tau_* = \frac{R^2}{D}, \quad 0 \leq x \leq R \quad (10)$$

Условия единственности решения задачи:

- начальные условия: $C(x, \tau = \tau_*)$ – известная функция из задачи растворения,
- граничные условия:

$$-D \frac{\partial C(x=0, \tau)}{\partial x} = \frac{D}{R} (C(x=0, \tau) - C_\infty) \quad (11)$$

$$-D \frac{\partial C(x=R, \tau)}{\partial x} = 0 \quad (12)$$

Условие (12) означает, что поток примеси от тупика поры нулевой.

Применяя на стадии вымывания процедуру метода натуральных масштабов, для функции и аргументов: $C_{**}, x_{**}, \tau_{**}$, получаем следующую цепочку определительных уравнений:

$$1 \approx \frac{D \tau_{**}}{x_{**}^2} \approx \frac{C_\infty}{C_{**}} \approx \frac{x_{**}}{R} \approx \frac{C(x, \tau = \tau_*)}{C_{**} \tau_{**}} \quad (13)$$

Отсюда получаем выражения для натуральных масштабов через первичные параметры задачи и критерий подобия:

$$x_{**} \approx R, \tau_{**} \approx \frac{x_{**}^2}{D} = \frac{R^2}{D}, \quad C_{**} \approx C_\infty, \frac{C(x, \tau = \tau_*)}{C_\infty} \quad (14)$$

Выводы и предложения

1. В рассмотренном числовом примере величина $\tau = \tau_* + \tau_{**} = 2 + 2 = 4$ ч совпадает с длительностью

процесса первой экстракции для промышленной заводской установки. Это обстоятельство говорит в пользу адекватности реальной действительности и физических представлений математической модели.

2. Существенное увеличение производительности всей установки можно достичь путем более мелкого дробления частиц перед экстракцией. Это позволит открыть ранее тупиковые поры, содержащие целевой продукт, и одновременно сократить время процесса экстракции. Если уменьшить размер частиц зернистого материала вдвое, то длительность процесса сократится в 4 раза. Правда, при этом может усложниться процесс отделения твердой фазы от экстракта.

3. Интенсивность массопереноса в поре и на стадии растворения, и на стадии вымывания на порядки меньше интенсивности массоотдачи примеси от поверхности частицы в окружающий раствор экстракта.

4. Увеличение температуры процесса экстрагирования приводит к уменьшению времени растворения примеси, но не скажется на времени вымывания экстрагируемого вещества из капилляра. Поэтому существенного увеличения производительности установки за счет увеличения температуры не следует ожидать.

5. Предлагается следующее изменение технологии экстрагирования веществ из растительного сырья (амми большой). Первую экстракцию следует разбить на два периода: в течение первого периода (2 часа) проводить только процесс растворения, делая это максимально интенсивно с разумным использованием температуры; в следующие 2 часа первой экстракции проводить только процесс вымывания действующих и экстрактивных веществ, получая таким образом качественное 1-е извлечение. В ходе второй и третьей экстракции следует проводить только процесс вымывания и тоже максимально интенсивно.

Такая последовательность операций на стадии экстракции приведет к увеличению производительности всей установки, экономии растворителя, а также к уменьшению энерго- и трудозатрат.

Список литературы:

1. Булычев Э.Ю., Бурляев В.В., Бурляева Е.В., Крутов П.В. // Вестник МИТХТ. 2014. Т. 9. № 3. С. 92–97.
2. Прохоренко Н.Н. Метод натуральных масштабов. Приложение к научно-исследовательским и инженерным задачам. Калуга: Изд-во Н.Ф. Бочкаревой, 2006. 187 с.
3. Пынькова Т.И., Таран Ю.А. // Известия ВУЗов. Химия и хим. технология. 2013. Т. 56. № 12. С. 28–33.
4. Таран Ю.А., Пынькова Т.И. // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 2. С. 39–43.
5. Dogalev E.V., Taran Yu.A. // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2009. V. 43. № 4. P. 457–463.

References:

1. Bulychev E.Yu., Burlyayev V.V., Burlyayeva E.V., Krutov P.V. // Vestnik MITHT. 2014. V. 9. № 3. P. 92–97.
2. Prokhorenko N.N. Metod natural'nykh masshtabov. Prilozhenie k nauchno-issledovatel'skim i inzhenernym zadacham (Method of natural scales. Application to scientific and engineering problems). Kaluga: Izd-vo N.F. Bochkarevoj, 2006. 187 p.
3. Pynkova T.I., Taran Yu.A. // Izvestiya VUZov. Chem. and chem. tech. 2013. V. 56. № 12. P. 28–33.
4. Taran Yu.A., Pynkova T.I. // Vestnik MITHT. 2012. V. 7. № 2. P. 39–43.
5. Dogalev E.V., Taran Yu.A. // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2009. V. 43. № 4. P. 457–463.