

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлева, Г. П. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения / Г. П. Яковлева. – М.: Наука, 2010. – 855 с.

2. Современная энциклопедия лекарственных растений. – СПб.: Издательский Дом «Нева», 2006. – С.81.

3. Каминский, А.В. Сахарный диабет и ожирение: клиническое руководство по диагностике и лечению / А. В. Каминский, А. Н. Коваленко. – Издательство: Киев, 2010. – 256 с.

4. Hasler, C. Phytochemicals: biochemistry and physiology: introduction / C. Hasler, J. Blumberg // Journal of Nutrition. – 1999. – Vol. 129. – 757 p.

5. Технология лекарств промышленного производства / В. И. Чуешов[и др.]: Учебник для студ. высш. учеб. завед.: Пер. с укр.: в 2 ч. – Винница: Нова Книга, 2014. Ч. 1. – С. 508–509.

6. Дубашинская, Н. В. Определение коэффициента спиртопоглощения корневищ с корнями синюхи / Н. В. Дубашинская, О. М. Хишова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: Материалы 58-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых

ученых. – Витебск, 2006. – С. 192–194.

7. Хишова, О. М. Технология получения и оценка качества сухого экстракта листьев черники / О. М. Хишова, Н. В. Дубашинская, А. Н. Щупак // Вестник фармации. – 2016. – №2(72). – С. 41–45.

8. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II) : В 2 т. Т.1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

9. Производство лекарственных средств. Испытание стабильности: ТКП 431-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 66 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Хишова О. М.

Поступила 22.09.2020 г.

УДК 581.19:615.014

И. А. Савков, О. М. Хишова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

В работе представлена технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

В качестве экстрагента для получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной предложено использовать спирт этиловый 40%. Спиртовое извлечение листьев малины обыкновенной в производстве сухого экстракта получали способом реперколяции с законченным циклом и делением сырья на равные части, позволяющим получить извлечение в соотношении 1:1. Данный способ обеспечивает наиболее полный выход биологически активных веществ – дубильных веществ листьев малины обыкновенной. Полученное спиртовое извлечение листьев малины обыкновенной очищали путем отстаивания и фильтрации, далее концентрировали и проводили высушивание при температуре 37 °С в термостате до получения сухого экстракта.

Проведена оценка качества разработанного сухого экстракта листьев малины обыкновенной по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, содержание дубильных веществ. По изученным показателям качества сухой экстракт листьев малины обыкновенной соответствует требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Предложенный сухой экстракт листьев малины обыкновенной содержит максимально возможное количество БАВ (дубильных веществ), стабилен при хранении и может быть надежно стандартизован, что позволяет внедрить его в промышленное производство.

Ключевые слова: малина, реперколяция, полный цикл, сухой экстракт, дубильные вещества.

ВВЕДЕНИЕ

Особый интерес из лекарственного растительного сырья (ЛРС) на территории Республики Беларусь (РБ) представляет малина обыкновенная. В аптечных учреждениях РБ малину можно приобрести либо в составе комбинированного сбора, либо в виде фасованного сырья листьев малины.

Для получения лекарственных средств (ЛС) на основе малины обыкновенной в качестве ЛРС несомненный интерес представляют листья. В листьях малины обыкновенной содержатся различные биологически активные вещества (БАВ): флавоноиды, дубильные и пектиновые вещества, кумарины, фенологликозиды, фенолкарбоновые кислоты, катехины, лактоны, аскорбиновая кислота, витамины группы В, витамин Е, алкалоиды [1].

На сегодняшний день отвары и настои из листьев малины обыкновенной применяют как отхаркивающее средство при кашле, ларингите, бронхите. ЛС на основе листьев малины обыкновенной оказывают вяжущее и закрепляющее действие и применяются для лечения диареи, дизентерии, кровотечений благодаря большому количеству дубильных веществ. Листья малины обыкновенной также рекомендуется применять при геморрое и кожной сыпи [2].

Наиболее рациональным типом экстрактов являются сухие экстракты. Они удобны в применении, имеют минимально возможную массу, содержат максимально возможное количество БАВ [3]. На основе сухих экстрактов предпочтительным является получение твердых дозированных форм, таких как таблетки и капсулы. Применение сухих экстрактов в качестве фармацевтических субстанций для получения таблеток и капсул позволяет повысить их стабильность и срок годности.

Целью работы является разработка состава и технологии получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения извлечения листьев малины обыкновенной в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 40%. Ранее нами было обосновано использование в качестве экстрагента листьев малины обыкновенной спирта этилового 40%, который позволяет извлечь БАВ (дубильные вещества) и в меньшей степени загрязнить извлечение балластными веществами, содержащимися в листьях малины обыкновенной (хлорофилл) [4].

В [4] нами описано получение извлечения из листьев малины обыкновенной с применением ускоренной дробной мацерации методом противотока по ЦАНИИ. Этот способ позволяет извлечь БАВ (дубильные вещества), но является малоэффективным в плане производительности и подходит для небольших фитопроизводств.

В данном исследовании спиртовое извлечение листьев малины обыкновенной получали способом реперколяции с законченным циклом и делением сырья на равные части, позволяющим получить извлечение в соотношении 1:1. Такой способ является более предпочтительным для промышленного производства сухого экстракта листьев малины обыкновенной, так как характеризуется высокой производительностью [5].

Способ осуществляется следующим образом. 150 г листьев малины измельчали (степень измельчения 3 мм), просеивали от пыли и делили на три равные части по 50 г.

Помещали 50 г измельченных листьев малины обыкновенной в стеклянный контейнер, добавляли 50 мл спирта этилового 40% и оставляли на 2 часа для намачивания (набухания). Набухшее сырье помещали в

первый перколятор, добавляли спирт этиловый 40% до состояния «зеркала» (высота экстрагента над сырьем составляет 3–4 см) и оставляли на 24 часа. Через 24 часа открывали кран перколятора и перколировали со скоростью 1/12 от объема перколятора в час, добавляя свежий экстрагент до получения 80% извлечения (40 мл) по отношению к массе сырья, загруженного в перколятор. Полученный объем извлечения помещали в контейнер (первая порция готового продукта). Далее продолжали перколирование спиртом этиловым 40% и продолжали сбор извлечения в отдельную ёмкость до полного истощения сырья. Отработанное сырье из первого перколятора выгружали, отжимали, полученные извлечения объединяли (отпуск 1) и использовали для экстрагирования во втором перколяторе.

Вторую порцию 50 г измельченных листьев малины обыкновенной помещали в стеклянный контейнер, добавляли 50 мл отпуска 1, полученного в первом перколяторе, намачивали 2 часа. Набухшее сырье помещали во второй перколятор, добавляли отпуск 1 до состояния «зеркала» и оставляли для настаивания на 24 часа. Через 24 часа открывали кран перколятора и перколировали со скоростью 1/12 от объема перколятора в час, добавляя отпуск 1 до получения 100% извлечения (50 мл) по отношению к массе сырья, загруженного в перколятор.

100% готового продукта (50 мл) помещали в контейнер (вторая порция готового продукта). Далее продолжали перколирование отпуском 1 в отдельную ёмкость до полного истощения сырья. Отработанное сырье из перколятора выгружали, отжимали и добавляли к полученному извлечению во втором перколяторе. Получили отпуск 2 для экстрагирования в третьем перколяторе.

Третью порцию 50 г измельченных листьев малины обыкновенной помещали в стеклянный контейнер, добавляли 50 мл отпуска 2, полученного во втором перколяторе, намачивали 2 часа. Набухшее сырье помещали в третий перколятор, добавляли отпуск 2 до состояния «зеркала» и настаивали 24 часа. Через 24 часа открывали кран перколятора и перколировали со скоростью 1/12 от объема перколятора в час, добавляя отпуск 2 до получения 100% извлечения (50 мл) по отношению к массе сырья, загруженного в перколятор.

100% готового продукта (50 мл) помещали в контейнер (третья порция готового продукта). Далее сырье перколировали отпуском 2 в отдельную ёмкость до полного истощения сырья. Отработанное сырье выгружали, отжимали и добавляли к полученному извлечению в третьем перколяторе. Получали отпуск 3.

Отпуск 3 из третьего перколятора упаривали до 20% по отношению к массе сырья в перколяторе (10 мл).

Все три порции готового продукта объединяли, добавляли 10 мл упаренного извлечения из третьего перколятора и получали 150 мл готового продукта в соотношении 1:1 (сырье:извлечение).

Далее проводили очистку полученного извлечения путем отстаивания в течение двух суток при температуре 8°C, а затем фильтровали извлечение без контаминации осадка.

Полученное очищенное извлечение концентрировали с помощью тонкослойного роторного испарителя при температуре 70–80°C, затем концентрированное извлечение высушивали в термостате при температуре 37°C до получения сухого экстракта.

Проводили стандартизацию полученного сухого экстракта по показателям: описание, потеря в массе при высушивании, содержание дубильных веществ.

Для определения потери в массе при высушивании в плоскодонную чашку диаметром 50 мм и высотой 30 мм помещали 0,5000 г сухого экстракта листьев малины обыкновенной, сушили при температуре 100–105°C в течение 3 ч. Охлаждали в эксикаторе над фосфора (V) оксидом P и взвешивали. Проводили 5 испытаний.

Результаты рассчитывали по формуле (1):

$$m = \frac{(m_e - m_{(e)}) \times 100}{m_e}, \quad (1)$$

где m_e – масса исследуемого экстракта до высушивания, г;

$m_{(e)}$ – масса исследуемого экстракта после высушивания, г.

Содержание дубильных веществ в полученном сухом экстракте листьев малины обыкновенной определяли по нижеописанной методике перманганатометрическим титрованием [5].

0,1000 г сухого экстракта листьев малины обыкновенной помещали в мерную колбу объемом 10,0 мл и доводили водой P до метки. Полученный раствор переносили в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляли 200 мл воды P , 10 мл раствора индигокармина P в кислоте серной P и титровали при постоянном перемешивании 0,02 M раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт: в коническую колбу вместимостью 250 мл прибавляли 210 мл воды P , 10 мл раствора индигокармина P в кислоте серной P и титровали при постоянном перемешивании 0,02 M раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,02 M раствора калия перманганата соответствует 4,157 мг дубильных веществ в пересчете на танин.

Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин в процентах в сухом экстракте рассчитывали по формуле (2):

$$X = \frac{(V_e - V_k) \times 4,157 \times 100 \times 100}{m \times 1000 \times (100 - 3,14)}, \quad (2)$$

где V_e – объем 0,02 M раствора калия перманганата, израсходованного при титровании сухого экстракта листьев малины, в мл;

V_k – объем 0,02 M раствора калия перманганата, израсходованного на титрование в контрольном опыте, в мл;

4,157 – количество дубильных веществ, которые взаимодействуют с 1 мл 0,02 M раствора калия перманганата (в пересчете на танин), в мг;

m – масса сухого экстракта, г;

3,14 – потеря в массе при высушивании сухого экстракта, %.

Для определения срока годности сухого экстракта листьев малины обыкновенной провели исследование его стабильности в естественных условиях, применимых ко II климатической зоне: температура хранения (25±2) °С, относительная влажность воздуха (60±5)%. Так как сухой экстракт является весьма гигроскопичным веществом, его хранили в плотно закупоренном водонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Оценку качества сухого экстракта листьев малины обыкновенной в рамках дол-

госрочных испытаний стабильности проводили каждые 3 месяца в течение первого года хранения, каждые 6 месяцев – в течение второго года.

При проведении испытания применяли установленные рекомендации и требования. Исследовали характеристики сухого экстракта листьев малины обыкновенной, которые подвержены изменениям в процессе хранения и могут повлиять на его качество: описание, количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин, потеря в массе при высушивании [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спиртовое извлечение листьев малины обыкновенной в производстве сухого экстракта получили способом реперколяции с законченным циклом и делением сырья на равные части, позволяющим получить извлечение в соотношении 1:1. Полученное спиртовое извлечение очистили, сконцентрировали и высушили до получения сухого экстракта.

Далее проводили оценку качества полученного сухого экстракта по показателям: описание, потеря в массе при высушивании, содержание дубильных веществ [7].

По внешнему виду сухой экстракт листьев малины обыкновенной представляет собой однородный порошок темно-коричневого цвета.

Потеря в массе при высушивании сухого экстракта листьев малины обыкновенной не превышает 5%, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) (таблица 1).

Содержание дубильных веществ (% м/м) в сухом экстракте листьев малины обыкновенной, полученном методом реперколяции с делением сырья на равные части и законченным циклом, составило 25,35 ± 0,27 (таблица 1).

Показатели качества сухого экстракта листьев малины представлены в таблице 2.

Особое внимание следует обращать на упаковку сухих экстрактов, так как они являются весьма гигроскопичными веществами. Их следует хранить в плотно закупоренных водонепроницаемых контейнерах, в защищенном от света месте, контролируя при этом такие параметры окружающей среды, как влажность и температура.

Таблица 1. – Потеря в массе при высушивании и содержание дубильных веществ сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	Потеря в массе при высушивании сухого экстракта листьев малины, %	Содержание дубильных веществ в сухом экстракте листьев малины, %
1	3,17	24,98
2	3,07	25,32
3	3,00	25,67
4	3,31	25,22
5	3,16	25,55
Среднее значение (X ± ΔX)	3,14 ± 0,12	25,35 ± 0,27

Таблица 2. – Показатели качества сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Показатели	Сухой экстракт листьев малины
Описание	По внешнему виду сухой экстракт представляет собой однородный порошок тёмно-коричневого цвета
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, %	Не менее 7
Потеря в массе при высушивании, %	Не более 5
Упаковка	В плотно укупореженных полимерных контейнерах темного цвета, в сухом месте
Срок годности	2 года

Исследование стабильности сухого экстракта листьев малины обыкновенной в естественных условиях хранения на протяжении 2-х лет свидетельствует о том, что показатели качества экстракта соответствуют установленным требованиям. Установлен срок годности сухого экстракта 2 года.

При маркировке сухого экстракта листьев малины обыкновенной на этикетке необходимо указать использованное растительное сырье, консистенцию экстракта, соотношение исходного материала и полученного экстракта, использованный при экстракции растворитель.

Таким образом, предложенный сухой экстракт листьев малины обыкновенной содержит максимально возможное количество БАВ (дубильных веществ), стабилен при хранении и может быть надежно стандартизирован, что позволяет внедрить его в промышленное производство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований разработан состав и технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной. В качестве экстрагента для получения извлечения листьев малины обыкновенной

использовали спирт этиловый 40%. Для получения спиртового извлечения в производстве сухого экстракта листьев малины обыкновенной применили способ реперколяции с законченным циклом и делением сырья на равные части, позволяющий получить извлечение в соотношении 1:1. Данный способ обеспечивает наиболее полный выход биологически активных веществ – дубильных веществ листьев малины обыкновенной. Полученное спиртовое извлечение листьев малины обыкновенной очистили, сконцентрировали и высушили до получения сухого экстракта.

Проведена оценка качества разработанного сухого экстракта листьев малины обыкновенной по показателям описание, потеря в массе при высушивании, содержание дубильных веществ. По изученным показателям качества сухой экстракт листьев малины обыкновенной соответствует требованиям ГФ РБ.

SUMMARY

I. A. Savkov, O. M. Khishova
TECHNOLOGY OF OBTAINING DRY
EXTRACT OF RED RASPBERRY
LEAVES

The paper presents the technology of obtaining dry extract of red raspberry leaves.

It is proposed to use 40% ethyl alcohol as an extractant for obtaining dry extract of red raspberry leaves. Alcohol extraction of red raspberry leaves in the production of dry extract was obtained by repercolation method with a complete cycle and dividing raw material into equal parts in a ratio of 1: 1 (raw material: extraction). This method provides the most complete yield of biologically active substances – tannins of red raspberry leaves. The resulting alcohol extract of red raspberry leaves was purified by leaving to stand and filtration, then it was concentrated and dried at 37°C in an oven until dry extract was obtained.

The quality of the developed dry extract of red raspberry leaves was assessed in terms of quality indicators: description, loss on drying, the content of tannins. According to the quality indicators studied dry extract of red raspberry leaves meets the requirements the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus.

The proposed dry extract of red raspberry leaves contains maximum possible amount of biologically active substances (tannins) and is stable during storage and can be reliably standardized which allows to introduce it into industrial manufacture.

Keywords: raspberry, repercolation, complete cycle, dry extract, tannins.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малина обыкновенная *Rubus Idaeus* L. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.limonnik.ru/rus_pages/library/plant_info/rubus.html. – Дата доступа: 24.09.2020.

2. Малина обыкновенная [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.minclinic.ru/drugs/lekarstvennie_svoystva_pishevih_rasteniy/malina.html. – Дата доступа: 24.09.2020.

3. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х т. Том 2 / В. И. Чуешов [и др.]: Под ред. проф. В. И. Чуешова. – Х.: МТК-Книга, 2002. – 716 с.

4. Савков, И. А. Технология получения извлечений листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // IV Гаммермановские чтения: сборник научных трудов. – Москва: РУСАЙНС, 2018. – 362 с.

5. Савков, И. А. Определение содержания дубильных веществ в спиртовых извлечениях листьев малины обыкновенной, полученных различными способами / И. А. Савков, О. М. Хишова // Студенческая медицинская наука XXI века. V Форум молодежных научных обществ: материалы XX международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и V Форума. – 2020. – С. 766–768.

6. Производство лекарственных средств. Испытание стабильности: ТКП 431-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 66 с.

7. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1136 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Хишова О. М.

Поступила 28.09.2020 г.