

ЛИТЕРАТУРА

1. Patrícia Valentão Analysis of Vervain Flavonoids by HPLC/Diode Array Detector Method. Its Application to Quality Control. / Valentão Patrícia, PaulaB. Andrade, Filipe Areias et al. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 1999. – 47. – P. 4579-4582.
2. Parodi T.V. Chemical composition of the essential oil of Aloysia triphylla under seasonal influence and its anaesthetic activity in fish. / T.V. Parodi, L.T. Gressler, L.L. de Silva [et al.] // Aquac. Res. – 2020. – 51. – P. 2515-2524.
3. Gil A. Identification of the genotype from the content and composition of the essential oil of lemon Verbena (Aloysia citriodoraPalau). / A. Gil, C.M. Van Baren, P.M. Di Leo Lira et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – 55. – P. 8664-8669.
4. Гюльбякова Х.Н. Флавоноиды листьев вербены лимонной / Х.Н. Гюльбякова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – N. 8 (122). – С. 66.
5. Maliki I. Salvia officinalis and Lippia triphylla: Chemical characterization and evaluation of antidepressant-like activity / I. Maliki, I. Es-safi, A. El Moussaoui [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2021. – 203. – P. 114207.
6. Ebani V.V. Antimicrobial activity of essential oils against Staphylococcus and Malassezia strains isolated from canine dermatitis / V.V. Ebani, F. Bertelloni, B. Najjar [et al.] // Microorganisms. – 2020. – 8. – P. 252.
7. Ali H.F.M. Assessment of Volatile Components, Free Radical-Scavenging Capacity and Anti-Microbial Activity of Lemon Verbena Leaves. / H.F.M. Ali, H.S. El-Beltagi, N.F. Nasr // Res. J. Phytochem. – 2008. – 2. – P. 84-92.
8. European Pharmacopoeia – URL: http://www.fpt.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf p. 1293 (дата обращения: 08.04.2025)
9. British Pharmacopoeia – URL: <https://www.pharmacopoeia.com/> (дата обращения: 08.04.2025).
10. Государственная фармакопея РФ XV изд. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 08.04.2025).

REFERENCES

1. Valentão P, Andrade PB, Areias F, [et al.] Analysis of Vervain Flavonoids by HPLC/Diode Array Detector Method. Its Application to Quality Control. J Agric Food Chem. 1999;47:4579–4582. (in Engl)
2. Parodi TV, Gressler LT, de Silva LL, [et al.] Chemical composition of the essential oil of Aloysia triphylla under seasonal influence and its anaesthetic activity in fish. Aquac Res. 2020;51:2515–2524. (in Engl)
3. Gil A, Van Baren CM, Di Leo Lira PM, [et al.] Identification of the genotype from the content and composition of the essential oil of lemon Verbena (Aloysia citriodoraPalau). J Agric Food Chem. 2007;55:8664–8669. (in Engl)
4. Gyl'byakova XN. Lemon Verbena Leaf Flavonoids. International Research Journal. 2022;8(122):66. (in Russ).
5. Maliki I, Es-safi I, El Moussaoui A, [et al.] Salvia officinalis and Lippia triphylla: Chemical characterization and evaluation of antidepressant-like activity. J Pharm Biomed Anal. 2021;203:114207. (in Engl)
6. Ebani VV, Bertelloni F, Najjar B, [et al.] Antimicrobial activity of essential oils against Staphylococcus and Malassezia strains isolated from canine dermatitis. Microorganisms. 2020;8:252. (in Engl)
7. Ali HFM, El-Beltagi HS, Nasr NF. Assessment of Volatile Components, Free Radical-Scavenging Capacity and Anti-Microbial Activity of Lemon Verbena Leaves. Res J Phytochem. 2008;2:84-92. (in Engl)
8. European Pharmacopoeia. Available from: http://www.fpt.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf. Accessed 2025 Apr 08. (in Engl)
9. British Pharmacopoeia. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com/>. Accessed 2025 Apr 08. (in Engl)
10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. Available from: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>. Accessed 2025 Apr 08. (in Russ)

УДК 615.012

© Коллектив авторов, 2025

К.С. Степанов, В.В. Сорокин, Л.Ю. Александрова, Г.Н. Турманидзе
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПРИРОДНОГО
СЫРЬЯ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПА QBD «КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ РАЗРАБОТКУ»
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель. Исследовать влияние ключевых технологических параметров на процесс экстракции глицирризиновой кислоты из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) через проведение серии однофакторных экспериментов и разработать математическую модель процесса.

Материал и методы. Корни солодки экстрагировали методом мацерации. Количественное определение глицирризиновой кислоты осуществляли спектрофотометрически. Параметры модели экстракции рассчитывали методом нелинейной регрессии в программе Minitab v.20.

Результаты. Установлено значимое влияние на эффективность экстракции следующих факторов: температуры (в диапазоне 25-100 °C), гидромодуля (10-30 мл/г), размера частиц сырья (до 5 мм), времени процесса (до 30 минут), добавления NaHCO₃ (до 1%) и перемешивания (до 100 об/мин). Разработана модель, описывающая зависимость эффективности экстракции от ключевых переменных: времени, температуры, гидромодуля.

Выводы. Исследовано влияние параметров процесса на извлечение глицирризиновой кислоты из корней солодки, определены критические факторы процесса. Построена математическая модель, пригодная для оптимизации и масштабирования процесса в рамках концепции QbD.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, экстракция, корни солодки, моделирование, однофакторный эксперимент, оптимизация, QbD.

K.S. Stepanov, V.V. Sorokin, L.Yu. Alexandrova, G.N. Turmanidze
OPTIMIZATION OF EXTRACTION PROCESSES
OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM NATURAL
RAW MATERIALS BASED ON THE QBD PRINCIPLE «QUALITY BY DESIGN»

Objective. To investigate the influence of key technological parameters on the process of glycyrrhizic acid extraction from licorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) through a series of single-factor experiments and to develop a mathematical model of the process.

Material and methods. Extraction was carried out by the maceration method. Quantitative determination of glycyrrhizic acid was performed spectrophotometrically. Extraction model parameters were calculated by nonlinear regression in Minitab v.20 software.

Results. The following factors were found to have a significant effect on the extraction efficiency: temperature (in the range of 25-100 °C), solid-liquid ratio (10-30 ml/g), raw material particle size (up to 5 mm), process time (up to 30 minutes), addition of NaHCO₃ (up to 1%) and stirring (up to 100 rpm). The model describing the dependence of extraction efficiency on key variables (time, temperature, solid-liquid ratio) was developed.

Conclusions. The influence of process parameters on the extraction of glycyrrhizic acid from licorice roots was studied, critical process factors were determined. A mathematical model suitable for process optimization and scaling within the QbD concept was constructed.

Key words: glycyrrhizic acid, extraction, licorice roots, modeling, single-factor experiment, optimization, QbD.

Определение оптимальных параметров процесса экстракции целевых веществ из природного сырья ограничено гетерогенностью сырья и вариабельностью его свойств. Следствием указанной вариабельности является тот факт, что параметры процесса, признанные оптимальными для одной партии сырья, могут оказаться неэффективными или субоптимальными для другой. К основным факторам, определяющим разброс экспериментальных данных и низкую воспроизводимость процесса экстракции, относят вариабельность химического и гранулометрического состава сырья и непостоянство содержания веществ в материале. В условиях такой неопределённости разработка надёжной, научно обоснованной стратегии контроля и управления процессом требует системного подхода. Одним из наиболее эффективных инструментов для решения подобных задач является методология «Качество через разработку» (Quality by Design, QbD), активно применяемая в фармацевтической индустрии [1-3]. Концепция QbD предполагает смещение фокуса с контроля конечного продукта на глубокое понимание процесса и управление его параметрами на основе научных данных и оценки рисков.

На начальном этапе реализации подхода QbD, как правило, проводят предварительные (скрининговые) исследования. Основной целью этих исследований является идентификация тех параметров процесса, которые оказывают наиболее существенное влияние на качество конечного продукта (т.е. выявление CPPs), а также получение первичной оценки диапазонов их варьирования (формирование предварительного пространства проектных параметров, Design Space), в пределах которых обеспечивается достижение целевых показателей качества экстракта. Несмотря на значительный объем экспериментальных исследований в области экстракции из природного сырья, анализ полученных данных редко осуществляется с привлечением моделей, основанных на фундаментальной теории массообменных процессов. Как правило, интерпретация результатов ограничивается построением эмпирических зависимостей, наиболее известными из которых являются кинетические

кривые, отражающие корреляцию между выходом экстрактивных веществ и продолжительностью процесса. Такой подход существенно ограничивает понимание механизмов, лежащих в основе переноса целевых компонентов из твёрдой фазы в экстрагент. В рамках решения указанной проблемы особую актуальность и научную значимость приобретает математическое моделирование экспериментальных данных. Разработка и применение адекватных математических моделей позволяют не только описывать кинетику процесса, но и устанавливать количественные взаимосвязи между показателями эффективности экстракции (например, выходом целевых веществ) и технологическими параметрами. Критически важно, чтобы такие модели учитывали не только временной фактор, но и влияние других переменных процесса, таких как температура, соотношение фаз (гидромодуль), характеристики исходного сырья, свойства экстрагента и условия гидродинамики [4, 5]. Подобный подход способствует выявлению лимитирующих стадий процесса и открывает возможности для его целенаправленной интенсификации и оптимизации на основе понимания физико-химических закономерностей.

Целью данной работы являлось исследование процесса экстрагирования глицирризиновой кислоты из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) с применением однофакторных экспериментов и последующего его математического моделирования. Для достижения цели решались следующие задачи: провести скрининговые эксперименты для предварительной оценки влияния ключевых технологических параметров на эффективность экстракции, идентифицировать критические параметры процесса (CPPs), разработать математическую модель, описывающую зависимость выхода глицирризиновой кислоты от критических параметров экстрагирования.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали измельчённое сырьё корней солодки. Метод экстрагирования – мацерация. Для интенсификации процесса массообмена производили перемешивание с использованием лопастной мешалки. Исследование влия-

ния отдельных факторов осуществляли в рамках серии однофакторных экспериментов, варьируя параметры экстракции. Количественное определение содержания глицирризиновой кислоты в полученных жидких извлечениях (экстрактах) выполняли спектрофотометрическим методом. Измерение оптической плотности извлечений проводили на спектрофотометре модели «SHIMADZU UV MINI-1240» (Shimadzu Corporation, Япония). Измерения осуществляли при длине волны $\lambda = 258$ нм, которая соответствует известному максимуму поглощения глицирризиновой кислоты в ультрафиолетовой области спектра.

Выход экстрактивных веществ из корневой солодки оценивали через безразмерный параметр E , обозначающий эффективность экстракции и рассчитываемый по формуле:

$$E_i = \frac{A_i \cdot SLR_i \cdot f_i}{\max(A_i \cdot SLR_i \cdot f_i)}$$

где E_i – эффективность экстракции для i -го опыта;

A_i – измеренная оптическая плотность при длине волны 258 нм;

SLR_i – гидромодуль i -го опыта, мл/г;

f_i – фактор разбавления для i -го опыта, равный отношению концентрации веществ в экстракте и в анализируемой на спектрофотометре пробе, полученной разбавлением исходного извлечения;

$\max(A_i \cdot SLR_i \cdot f_i)$ – максимальное для исследуемой серии опытов произведение параметров $A_i \cdot SLR_i \cdot f_i$.

Для математического описания связи между величиной E и параметрами экстрагирования предложено использовать следующее уравнение:

$$E = \frac{a_1 \cdot SLR}{a_2 + SLR} \cdot \left(\frac{T + a_3}{a_3} \right)^n \cdot \left(1 - \exp \left(-a_4 \cdot \left(\frac{T + 273}{273} \right)^m \cdot t \right) \right), \text{ где}$$

SLR – гидромодуль, мл/г;

t – время экстрагирования, мин;

T – температура экстрагента, °C;

a_1, a_2, a_3, a_4, n, m – регрессируемые постоянные.

Оценка параметров предложенной математической модели процесса экстрагирования проводилась методом нелинейной регрессии на основе полученных экспериментальных данных с использованием итерационного алгоритма Левенберга-Марквардта в программном пакете «Minitab v.20» (Minitab, LLC).

Результаты и обсуждения

На начальном этапе исследования процесса экстрагирования глицирризиновой кислоты из корней солодки проведены скрининговые однофакторные эксперименты. Целью

данного этапа являлась первичная оценка влияния отдельных технологических факторов на эффективность процесса. В качестве варьируемых параметров рассматривались продолжительность экстракции, температура процесса, гидромодуль, степень измельчения сырья, интенсивность перемешивания, концентрация гидрокарбоната натрия (NaHCO_3).

Выбор времени, температуры и гидромодуля обусловлен их общепризнанным влиянием на кинетику и равновесие экстракционных процессов. Интенсивность перемешивания исследовалась как фактор интенсификации массообмена при статической мацерации. Степень измельчения сырья рассматривалась как потенциально значимый параметр ввиду плотной морфологической структуры корней и возможного существенного диффузионного сопротивления на стадии внутренней диффузии.

В качестве экстрагента использовалась вода. Влияние добавки NaHCO_3 изучалось на основании имеющихся данных о том, что создание слабощелочной среды способствует увеличению выхода глицирризиновой кислоты. Исследование влияния отдельных технологических параметров на процесс экстракции проводилось с использованием однофакторного экспериментального дизайна (One Factor At a Time, OFAT). Данный подход заключался в последовательном варьировании одного изучаемого фактора на нескольких заданных уровнях при одновременном поддержании всех остальных параметров процесса на постоянном базовом уровне.

Базовые (фиксированные) значения факторов и исследуемые уровни их варьирования, использованные в ходе скрининговых экспериментов по экстракции глицирризиновой кислоты представлены в таблице.

Таблица

Параметры экстрагирования в однофакторных экспериментах

Параметр	Фиксированное значение	Уровни варьирования
Время, мин	60	5; 30; 60; 120
Температура, °C	50	25; 50; 75; 100
Гидромодуль, мл/г	20	10; 20; 30; 40
Скорость перемешивания, об/мин	100	0; 100; 200; 300
Размер частиц сырья, мм	0,25-1,00	0-0,25; 0,25-1,00; 1,00-5,00
Массовая доля NaHCO_3 , %	0	0; 0,5; 1; 2; 5

Для количественной оценки влияния изучаемых факторов в скрининговых экспериментах введён безразмерный параметр эффективности экстракции (E). Данный критерий позволяет корректно сравнивать результаты опытов, проведённых при различных значениях гидромодуля, так как он нормализует выход экстрактивных веществ с учётом

объёма использованного экстрагента. Значения E находятся в диапазоне от 0 до 1, характеризую относительную эффективность процесса по сравнению с референтным (количество вещества в сырье) или максимально достигнутым уровнем выхода вещества в экстрагент, при котором E принимается равным 1. Результаты однофакторных скрининговых экспериментов, выраженные через параметр E , представлены на рис. 1-3.

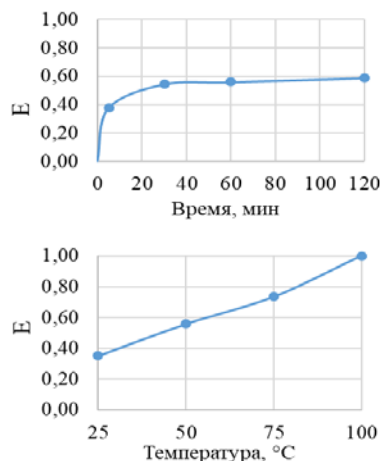


Рис. 1. Влияние времени и температуры экстрагирования на эффективность экстракции E

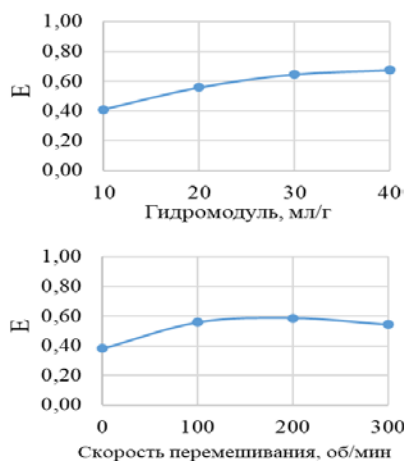


Рис. 2. Влияние гидро модуля и скорости перемешивания на эффективность экстракции E

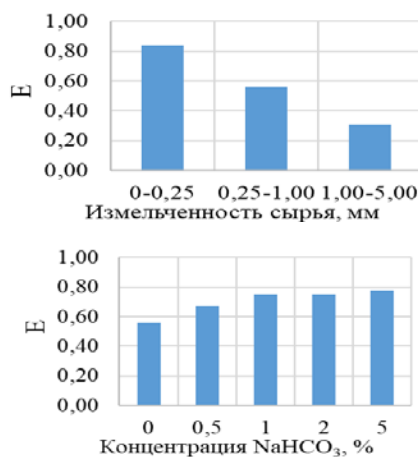


Рис. 3. Влияние размера частиц сырья и массовой доли гидрокарбоната натрия в экстрагенте на эффективность экстракции E

Установлено, что продолжительность процесса оказывает существенное влияние на начальном этапе: наблюдается интенсивный рост E в течение первых 30 минут, после чего скорость экстракции заметно снижается. Повышение температуры экстрагента от 25 до 100 °C является высокоэффективным фактором интенсификации, приводящим к более чем двукратному увеличению E . Этот эффект объясняется ускорением диффузионных процессов и увеличением растворимости целевого компонента при нагревании. Уменьшение размера частиц сырья положительно сказывается на эффективности экстракции, что связано с увеличением степени деструкции клеточных структур, ростом удельной поверхности массообмена и сокращением диффузионного пути для молекул глицирризиновой кислоты. Увеличение гидро модуля также приводит к росту E , что обусловлено как повышением ёмкости экстрагента (снижение риска насыщения), так и поддержанием более высокого градиента концентраций на границе раздела фаз, что интенсифицирует массоперенос.

Исследование влияния перемешивания показало его значимость по сравнению с его отсутствием: принудительная конвекция интенсифицирует внешнюю массоотдачу и растворение. Однако увеличение скорости вращения мешалки в диапазоне 100–300 об/мин не приводило к существенному изменению E . Вероятно, для данного сырья и условий экстракции лимитирующей стадией процесса является внутренняя диффузия, на которую интенсивность внешнего перемешивания влияет опосредованно. Повышение концентрации гидрокарбоната натрия в экстрагенте увеличивает эффективность экстракции E . Создание щелочной среды за счёт добавления гидрокарбоната натрия приводит к образованию хорошо растворимой в воде тринатриевой соли.

На основании результатов однофакторных исследований были идентифицированы критические параметры процесса (CPPs) и определены их диапазоны для дальнейшего изучения: температура (50–100 °C), время (0–60 мин), гидро модуль (10–30 мл/г) и размер частиц сырья (фракции <1,00 мм и 1,00–2,00 мм). Прочие факторы были зафиксированы: скорость перемешивания (200 об/мин), концентрация NaHCO₃ (1%).

Для количественного описания процесса использовалась математическая модель, связывающая E с температурой, временем и гидро модулем. По опытным данным однофакторных экспериментов и дополнительным двух точкам (время экстракции 5 минут; температуры 25 и

100 °C; гидромодуль 20) определены параметры модели: $a_1=0,2351$, $a_2=11,3044$, $a_3=19,955$, $a_4=0,1302$, $n=1,0479$, $m=2,6151$. Результаты регрессионного анализа демонстрируют адекватность модели (рис. 4) для описания кинетики экстракции при различных температурах (Т) и гидромодулях (SLR).

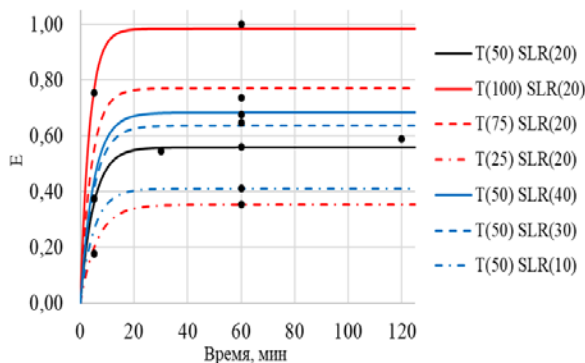


Рис. 4. Модель процесса экстракции (точки – экспериментальные данные; линии – расчётные значения модели)

Модель корректно отражает зависимость равновесной эффективности (Е) от Т и SLR. Среднее значение погрешности определения Е по модели составило 2,9% для использованных экспериментальных данных.

Заключение

В работе исследовано влияние ключевых технологических параметров на экстракцию глицирризиновой кислоты из корней солодки. По результатам однофакторных экспериментов охарактеризованы зависимости эффективности процесса (Е) от времени, температуры, гидромодуля, степени измельчения, перемешивания и добавки NaHCO_3 , что позволило идентифицировать критические параметры. Разработана и верифицирована математическая модель, адекватно описывающая кинетику экстракции в зависимости от температуры, времени и гидромодуля, что создаёт основу для дальнейшей оптимизации процесса.

Сведения об авторах статьи:

Степанов Константин Сергеевич – аспирант, ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

Сорокин Владислав Валерьевич – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14. E-mail: vladislav.sorokin@pharminnotech.com.

Александрова Любовь Юрьевна – ст. преподаватель кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

Турманидзе Георгий Нодарович – ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Optimization of Three Extraction Methods and Their Effect on the Structure and Antioxidant Activity of Polysaccharides in *Dendrobium huoshanense* / H. Zhu [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 24. – P. 8019. doi: 10.3390/molecules28248019
2. QbD Based Extraction of Naringin from *Citrus sinensis* L. Peel and its Antioxidant Activity / I. Gupta [et al.] // *Pharmacognosy Research*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 145-154. doi: 10.5530/097484900241
3. Quality by Design in optimizing the extraction of (poly)phenolic compounds from *Vaccinium myrtillus* berries / L. Marzullo [et al.] // *J Chromatogr A*. – 2022. – Vol. 1677. – P. 463329. doi: 10.1016/j.chroma.2022.463329
4. Extraction modeling, kinetics, and thermodynamics of solvent extraction of *Irvingia gabonensis* kernel oil, for possible industrial application / C.M. Agu [et al.] // *Engineering Reports*. – 2021. – Vol.3, № 4. – P. e12306-12331. doi: 10.1002/eng2.12306
5. Kinetic modelling of the solid-liquid extraction process of polyphenolic compounds from apple pomace: influence of solvent composition and temperature / P. Hobbi [et al.] // *Bioresources and Bioprocessing*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e1-14. doi: 10.1186/s40643-021-00465-4

REFERENCES

1. Zhu H. [et al.] Optimization of Three Extraction Methods and Their Effect on the Structure and Antioxidant Activity of Polysaccharides in *Dendrobium huoshanense*. *Molecules*. 2023;28(24):8019. (in Engl) doi: 10.3390/molecules28248019
2. Gupta I. [et al.] QbD Based Extraction of Naringin from *Citrus sinensis* L. Peel and its Antioxidant Activity. *Pharmacognosy Research*. 2023; 15(1):145-154. (in Engl) doi: 10.5530/097484900241
3. Marzullo L. [et al.] Quality by Design in optimizing the extraction of (poly)phenolic compounds from *Vaccinium myrtillus* berries. *J Chromatogr A*. 2022;1677:463329. (in Engl) doi: 10.1016/j.chroma.2022.463329
4. Agu C.M. [et al.] Extraction modeling, kinetics, and thermodynamics of solvent extraction of *Irvingia gabonensis* kernel oil, for possible industrial application. *Engineering Reports*. 2021;3(4):e12306-12331. (in Engl) doi: 10.1002/eng2.12306
5. Hobbi P. [et al.] Kinetic modelling of the solid-liquid extraction process of polyphenolic compounds from apple pomace: influence of solvent composition and temperature. *Bioresources and Bioprocessing*. 2021; 8(1):e1-14. (in Engl) doi: 10.1186/s40643-021-00465-4