

УДК 547.672. 633.511:631.8

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУММЫ ИРИДОИДОВ ИЗ ОТХОДОВ ПЕРЕРАБОТКИ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *AJUGA TURKESTANICA*

© А.У. Маматханов*, Т.А. Хажигаев, Р.М. Халилов

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170 (Узбекистан),
e-mail: prof.ahmad@mail.ru

Изучены процессы осаждения и очистки суммы иридоидов из отходов переработки надземной части *Ajuga turkestanica* Regel. Brigg. (живучка туркестанская). На основании результатов исследований установлено, что для эффективного осаждения иридоидов этанольный экстракт из надземной части живучки туркестанской концентрируют, разбавляют водой, обрабатывают последовательно экстракционным бензином и этилацетатом. Из очищенного раствора иридоиды и экидистероиды экстрагируют *n*-бутанолом, затем *n*-бутанольное извлечение концентрируют до 1/10 первоначального объема, после чего иридоиды осаждают, заливая ацетоном в объемном соотношении *n*-бутанол-ацетон 1 : 5, осадок отделяют и сушат. Для очистки от сопутствующих веществ высушенную сумму иридоидов растворяют в этиловом спирте и повторно осаждают, заливая этилацетат в объемном соотношении этиловый спирт-этилацетат 1 : 5. Проведены эксперименты по подбору типа сушильного аппарата и установлению оптимальных условий сушки. Выявлено, что сушка суммы иридоидов из надземной части живучки туркестанской в распылительной сушилке «ZPG 150» является более оптимальной, чем сушка в сушильном шкафу (вакуумом и без вакуума) и в инфракрасном сушильном шкафу. При этом для сушки в распылительной сушилке «ZPG 150» высушиваемый водный раствор иридоидов необходимо готовить следующим образом: после второго осаждения сумму иридоидов растворяют водой до образования около 7% сухого остатка в растворе и с целью удаления остатка органических растворителей водный раствор иридоидов концентрируют до содержания не более 15% и не менее 10% сухого остатка. Установлено, что для получения готового продукта, стабильного по выходу и по качеству, сушку водного раствора иридоидов в распылительной сушилке «ZPG 150» нужно осуществлять при температуре теплоносителя на входе 170 °С, при выходе 80 °С и скорости подачи раствора 80 л/ч, скорости вращения распылительной головки 8000 об./мин и скорости теплоносителя 2200 кг/ч. Разработана технология производства субстанции иридоидов из отходов производства экидистена из надземной части живучки туркестанской, которая позволяет рационально использовать растительное сырье. Апробация разработанной технологии показала, что выход целевого продукта составляет 1,5% от массы сырья.

Ключевые слова: Живучка туркестанская, *Ajuga turkestanica*, иридоид, гарпагид и 8-О-ацетилгарпагид, осаждение, сушка, технология.

Введение

Более обширные исследования показали, что иридоиды проявляют широкий спектр биологической активности [1]. Например, иридоид свертиамарин, выделенный из *Enicostemma littorale*, обладает значительными противомикробными, противовоспалительными, гепатопротекторными, гипополипидемическими и гипогликемическими свойствами [2–4]. Гепатопротекторную активность также проявляют иридоиды, выделенные из *Phlomis linearifolia* [5].

Фитохимические исследования показали, что надземные части *Phlomis severtzovii* содержат иридоид-

Маматханов Ахматхон Умарханович – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: prof.ahmad@mail.ru
Хажигаев Темурбек Атаханович – PhD по техническим наукам, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: hajibaev84@mail.ru
Халилов Равшанжон Мурадджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

ные гликозиды, такие как: 6-β-гидроксиполамид, логанин, пульчеллозид, метиловый эфир шаншизида и флоригидозид С. Выявлены иммуностимулирующая активность и антитоксическое действие при острой алкогольной интоксикации суммы иридоидов, полученной из этого растения [6]. Подтверждена противовоспалительная и обезболивающая активность суммы иридоидов из надземных частей *Phlomoides labiosa* [7].

* Автор, с которым следует вести переписку.

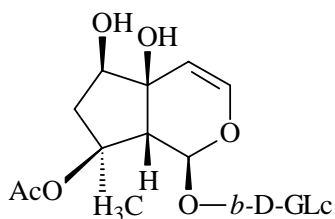
Иридоидные гликозиды (флойозид, фломиол и пульчеллозид) корневищ *Eremostachys laciniata* проявляют антибактериальную активность [8].

Исследование водного экстракта цветущих верхушек *Lamium album* привело к идентификации противовирусных иридоидных изомеров ламиридозинов А и В (1, 2). Было обнаружено, что эти соединения значительно ингибируют проникновение вируса гепатита С (IC₅₀ (50) 2.31 μM) *in vitro* [9]. Смесь иридоидов 6-*O*-*транс*-*n*-кумароил-8-*O*-ацетилсанжизид и его *цис*-изомер, выделенные из *Barleria prionitis* в соотношении 3 : 1, обладает биологической активностью *in vitro* против респираторно-синцитиального вируса (EC₅₀ 2.46 мкг/мл, IC₅₀ 42.2 мкг/мл) [10]. Также показано, что сумма иридоидов (*n*-бутанольной фракции метанольного экстракта) является мощным иммуностимулятором, стимулирующим как специфические, так и неспецифические иммунные механизмы [11].

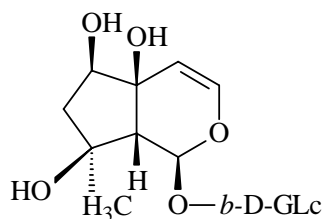
Иридоиды (аюгол, аюгозид, гарпагид и гарпагида ацетат) растений *Leonurus cardiaca* (пустырник сердечный), *L. quinquelobatus* (пустырник пятилопастный) и *L. japonicus* Houtt. (пустырник японский) обладают седативной и гипотензивной активностью [12, 13].

На основе суммы иридоидов (гарпагид, ацетилгарпагид и аюгол) *Stachys macrantha* (чистец крупноцветковый) создан препарат Стахиридин, который рекомендуется для лечения заболеваний печени [14].

Одними из распространенных иридоидов в растениях, имеющих широкий спектр фармакологической активности, являются 8-*O*-ацетилгарпагид (1) (C₁₇H₂₆O₁₁; т.пл. 154–156 °С) и гарпагид (2) (C₁₅H₂₄O₁₀, т.пл. аморфное) [15].



(1)



(2)

Исследователями доказан сильный ингибирующий эффект 8-*O*-ацетилгарпагида на вирус *Epstein – Barr*, вызванный 12-*O*-тетрадеканилфорбол-13-ацетатом [16–18]. Иридоид гарпагид обладает противовоспалительной и противоартритной активностью [19, 20].

Ajuga turkestanica Regel. Brg. (живучка туркестанская) является одним из растений, содержащих гарпагид и 8-*O*-ацетилгарпагид, содержание которых в растении достигается до 2.0 и 2.5% соответственно [21].

Фармакологическими исследованиями суммы иридоидов (гарпагид и 8-*O*-ацетилгарпагид), выделенной из наземной части (н/ч) живучки туркестанской, установлено наличие гепатозащитного и желчегонного действия, проявляющихся на различных моделях экспериментального гепатита [22].

Как было ранее изложено, нами разработана технология получения субстанции экдистена из н/ч живучки туркестанской [23]. По этой технологии иридоиды 8-*O*-ацетилгарпагид и гарпагид удаляются из технологического цикла в качестве отхода. Продолжая исследования в данном направлении, нами изучены оптимальные условия осаждения суммы иридоидов из *n*-бутанольного экстракта и ее сушки в распылительной сушилке.

Цель исследования – разработка промышленной технологии получения субстанции (высушенной суммы иридоидов) из отходов производства экдистена из н/ч живучки туркестанской.

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментов была заготовлена н/ч живучки туркестанской, собранной в период 15–28 мая 2021 года в Байсунском районе Сурхандарьинской области Республики Узбекистан. В воздушно-сухом сырье содержание суммы иридоидов составило 2.2%, содержание влаги – 8%, золы общей – 10%, золы нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты – 1.2%, органической примеси – 2.2%; минеральной примеси – 1.1%.

Количественное определение суммы иридоидов (гарпагид и 8-*O*-ацетилгарпагид) проводили хроматоколориметрическим методом, описанным в [15]. В основу метода положена способность гарпагида и 8-

О-ацетилгарпагида при взаимодействии с ванилином и ортофосфорной кислотой образовывать окрашенные продукты, имеющие максимум поглощения при длине волны 530 нм. Оптическая плотность раствора иридоидов в области рабочих концентраций от 2.0 до 7.0 мкг/мл подчиняется закону Бугера. Относительная ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 4.52\%$. Отсутствие систематической ошибки проверялось методом добавок в экстракт 8-О-ацетилгарпагида.

Для определения сухой массы растворов и экстрактов 5 мл аналитической пробы (экстракта или раствора) помещали во взвешенную чашку, выпаривали на водяной бане и сушили 3 ч при 102.5 ± 2.5 °С, затем охлаждали в эксикаторе 30 мин и взвешивали.

Массовую долю сухого остатка (в %) вычисляли по формуле:

$$W = \frac{m_2 - m_1}{m} \times 100,$$

где m – навеска, г; m_1 – масса чашки, г; m_2 – масса чашки с остатком после высушивания, г.

Для проведения экспериментов *n*-бутанольный раствор иридоидов получили следующим способом: сырье в количестве 52.0 кг измельчали на молотковой мельнице типа ДДК, с диаметром отверстий сита 5 мм. Измельченное сырье в количестве 50 кг отвешивали и загружали в экстрактор. Затем в экстрактор заливали 220.0 л 96% этилового спирта и экстрагировали в течение 6 ч при комнатной температуре. После экстракции спиртовый экстракт в количестве 150.0 л сливали в сборник, который отфильтровывали через нутч-фильтр, заправленный фильтром из сукна. В экстрактор заливали 150.0 л 96% этилового спирта и проводили вторую экстракцию аналогично первой. Второй экстракт в количестве 150.0 л отфильтровывали через нутч-фильтр в сборник. Таким образом проводили третью, четвертую и пятую экстракции аналогично первым двум экстракциям. Экстракт в количестве 750.0 л из сборника порциями подавали в вакуумно-циркуляционный аппарат, где спирт отгоняли при температуре не выше +60 °С и вакууме 0.04–0.08 МПа (0.4–0.8 кгс/см²). В конце процесса в вакуум-выпарной аппарат подавали 30 л воды и продолжали концентрирование до появления капелек воды на холодильнике, то есть до полного удаления спирта из раствора. Водный концентрат в количестве 25.0 л из вакуум-выпарного аппарата вручную переносили в смеситель и туда же из мерника подавали 10 л экстракционного бензина. Массу тщательно перемешивали и оставляли на 30 минут для расслаивания фаз. Водный слой отделяли, промывали еще 2 раза по 10 л тем же растворителем. Затем очищенный водный раствор в смесителе трехкратно обрабатывали этилацетатом в условиях аналогично обработке экстракционным бензином. В очищенный водный раствор иридоидов в реакторе при помощи вакуума подавали из мерника 5.0 л *n*-бутанола. Массу перемешивали в течение 15 мин, отстаивали до полного расслоения. После отстаивания нижний слой водного раствора сливали в сборник, а *n*-бутанольный экстракт – в другой сборник. Экстракцию повторяли еще четыре раза аналогично первой. Получили 30.0 л *n*-бутанольного экстракта, который использовали при следующих исследованиях.

Для получения стандартных образцов (СО) гарпагида и 8-О-ацетилгарпагида 3.0 л *n*-бутанольного экстракта упаривали досуха. 5 г сухого остатка хроматографировали на колонке с силикагелем КСК. Элюированием колонки системой хлороформ-метанол (4 : 1) выделили 3.25 г вещества, идентифицированного с 8-О-ацетилгарпагидом – C₁₇H₂₆O₁₁; т.пл. 154–156 °С; $[\alpha]_D^{20}$ – $131 \pm 2^\circ$ (метанол). Константы и спектральные характеристики 8-О-ацетилгарпагида соответствовали литературным данным [15].

При дальнейшем элюировании колонки той же системой растворителей получили 1,50 г вещества иридоидной природы, C₁₅H₂₄O₁₀, аморфное, $[\alpha]_D^{20}$ – $154 \pm 2^\circ$ (метанол). Сопоставление констант и спектральных характеристик с литературными данными позволили отождествить соединение с гарпагидом [15].

С целью изучения факторов, влияющих на процесс осаждения иридоидов, 24.0 л *n*-бутанольного экстракта разделили на четыре порции (по 6.0 л), каждую порцию концентрировали до 1/10 части от первоначального объема. В каждую порцию концентрата заливали в различных количествах ацетон при перемешивании. Выпавший осадок отделили, сушили в сушильном шкафу при температуре 60 °С и вакууме 0.6–0.8 кгс/см² и взвешивали. Далее по 25 г технического продукта растворяли в 25 мл 96%-ного этилового спирта. Из спиртового раствора иридоиды осаждали, заливая различные количества этилацетата при перемешивании. Выпавший осадок отделили, сушили (в условиях аналогично предыдущей сушки) и взвешивали.

Для подбора типа сушильного аппарата нами был проведен ряд экспериментов. Для этого по 24.0 л *n*-бутанольного экстракта концентрировали до 2.4 л, из которого осаждали иридоиды, заливая 12.0 л ацетона. Выпавший осадок отделяли, сушили и обратно растворяли в 800 мл 96%-ного этилового спирта. Спиртовой раствор делили на четыре порции (по 200 мл). В каждую порцию заливали по 2 л этилацетата при перемешивании. Выпавшие осадки отделяли и сушили при следующих условиях:

- первую порцию сушили в сушильном шкафу марки «ШСВ-45К» (Россия) при температуре 70–80 °С без вакуума (образец 1);
- вторую порцию сушили в вакуум-сушильном шкафу марки «ШСВ-45К» (Россия) при температуре 70–80 °С и вакууме 0.6–0.8 кгс/см² (образец 2);
- третью порцию сушили в сушилке инфракрасного излучения марки «ИКС-2М» (Россия) при температуре 70 °С (образец 3);
- четвертую порцию растворяли водой до образования около 7% сухого остатка в растворе. С целью удаления остатка органических растворителей водный раствор иридоидов концентрировали до содержания 10% сухого остатка. Полученный раствор сушили в распылительной сушилке «ZPG 150» при температуре теплоносителя на входе 180 °С, выходе 90 °С, скорости подачи раствора 70.0 л/ч и скорости вращения распылительной головки 7500 об./мин (образец 4).

Полученные высушенные суммы иридоидов, а именно образцы 1–3, взвешивали, измельчали на ножной мельнице в течение 5 мин и просеивали через сито с диаметром отверстий 0.5 мм. Непросеянные фракции еще два раза повторно измельчали и просеивали, затем взвешивали сухую массу, прошедшую через сито.

Для изучения влияния температуры на процесс сушки водного раствора иридоидов эксперименты проводили по следующей схеме: по 50.0 кг сырья загружали в шесть экстракторов. Из каждого экстрактора получили *n*-бутанольный экстракт вышеописанным методом. *n*-Бутанольные экстракты концентрировали до 3.0 л. В концентраты при перемешивании добавляли по 15.0 л ацетона. Осадки отделяли и готовили водные растворы иридоидов аналогично предыдущим экспериментам. Полученные растворы сушили в распылительной сушилке «ZPG 150» при различных температурах, при скорости подачи раствора 70.0 л/ч и скорости вращения распылительной головки 7500 об./мин.

Оптимальную концентрацию водного раствора иридоидов, подаваемого в распылительную сушилку, определяли по следующей методике: из пяти образцов водных растворов иридоидов, полученных аналогично предыдущим экспериментам, путем концентрирования или разбавления получили водные растворы с различными сухими остатками, которые сушили в распылительной сушилке «ZPG 150» при температуре теплоносителя на входе 170 °С, выходе 80 °С, скорости подачи раствора 70.0 л/ч и скорости вращения распылительной головки 7500 об./мин.

Исследования по подбору режима распылительной сушилки «ZPG 150», такие как скорость подачи раствора, скорость вращения распылительной головки и скорость теплоносителя эксперименты планировали по схеме латинских квадратов 3×3 с дальнейшей статистической обработкой результатов по критерию Фишера [24]. Для каждого эксперимента из 50.0 кг сырья приготовили водные растворы иридоидов с содержанием 15% сухого остатка аналогично предыдущим экспериментам. Полученный раствор сушили при температуре теплоносителя на входе 170 °С, выходе 80 °С и при различных режимах сушилки. В конце каждого эксперимента взвешивали высушенные суммы иридоидов.

Обсуждение результатов

Результаты исследований показали, что оптимальными соотношениями смесей растворителей бутанол-ацетон (при первом осаждении) и спирт-этилацетат (при втором осаждении) являются 1 : 5 и 1 : 10 соответственно (табл. 1).

Таким образом, спиртовой экстракт из *n*/ч живучки туркестанской концентрирует, разбавляют водой в объемном соотношении 1 : 1. Водный раствор трехкратно обрабатывают экстракционным бензином, затем трехкратно этилацетатом. Пятикратной экстракцией *n*-бутанолом иридоиды и экдистероиды экстрагируют из очищенного раствора. *n*-Бутанольное извлечение концентрируют до 1/10 первоначального объема, после чего в концентрат заливают ацетон в объемном соотношении *n*-бутанол-ацетон 1 : 5. Осадок отфильтровывают, сушат и получают технический продукт, который направляют на стадию переосаждения. Фильтрат (*n*-бутанольно-ацетоновый раствор) направляют для получения экдистена. Для очистки от сопутствующих

веществ технический продукт растворяют в этиловом спирте, куда заливают этилацетат в объемном соотношении этиловый спирт-этилацетат 1 : 5. Осадок отфильтровывают, сушат и получают субстанцию иридоидов н/ч живучки туркестанской.

Для получения субстанции иридоидов из н/ч живучки туркестанской последней стадией технологического цикла является процесс сушки. Как известно, процесс сушки является весьма сложным комплексом тепловых, диффузионных, биологических и химических явлений. Поэтому сушка биологически активных веществ занимает важное место в производстве лекарственных препаратов, так как неправильное проведение процесса приводит к ухудшению выхода и качества готового продукта. Связи с этим проводили исследования по подбору способа и оптимальных условий сушки иридоидов из н/ч живучки туркестанской.

Исследования по подбору типа сушильного аппарата показали, что выход высушенной суммы иридоидов почти одинаков во всех рассмотренных типах сушилки. Потери иридоидов в распылительной сушилке происходили во время процесса сушки, при котором около 7–9% сухой массы выводится с нагревательным агентом (горячий воздух). В остальных трех типах потери наблюдались после процесса сушки, во время выскабливания сухой массы из противня сушилок. Образцы 1–3 представляли собой твердые массы, которые из противня сушилки трудно отделялись и прилипали на нож мельницы при измельчении. Учитывая, что высушенный продукт в распылительной сушилке представляет собой порошок и не требует измельчения и просеивания, распылительная сушилка превосходит остальные изученные типы сушилок. Результаты исследований показывают, что по продолжительности процесса сушки и по содержанию влаги в образцах высушенных сумм иридоидов так же превосходит метод распылительной сушки (табл. 2). Исходя из вышеизложенного, для сушки водного раствора иридоидов из живучки туркестанской была выбрана распылительная сушилка «ZPG 150».

При проведении экспериментов выявили, что при сушке очищенного экстракта при температуре теплоносителя на входе ниже 160 °С и выходе 70 °С продукт не успевал высушиться и часть его прилипла к стенке камеры сушилки. Вследствие этого выход сухого экстракта уменьшался. Увеличение температуры теплоносителя на входе выше 180 °С и выходе 90 °С приводит к частичному подгоранию готового продукта, что негативно влияет на выход и качество готового продукта. Учитывая выше изложенное, установили, что при сушке водного раствора иридоидов из живучки туркестанской в распылительной сушилке «ZPG 150» температура теплоносителя должна быть на входе 170 °С и выходе 80 °С (табл. 3).

Таблица 1. Подбор оптимальных условий осаждения иридоидов живучки туркестанской

Бутанольный экстракт, мл	I осаждение		II осаждение			
	Количество ацетона, мл	Выход технического продукта, г	Количество технического продукта, г	Количество этанола, мл	Количество этилацетата, мл	Выход целевого продукта, г
600	1800	Осмолилось	25	25	100	Осмолилось
600	2400	4.24	25	25	200	12
600	3000	78.12	25	25	300	15
600	3600	78.12	25	25	400	15

Таблица 2. Выбор сушильного оборудования для сушки суммы иридоидов живучки туркестанской

№ образца субстанции	Выход сухого экстракта, % к массе сырья	Расход времени для процесса сушки, ч	Количество высушенной суммы иридоидов, непроходящего через сито, %	Содержание влаги в высушенной сумме иридоидов, %
1	1.56	24	11.12	8.64
2	1.53	11	6.35	4.28
3	1.55	10	9.82	6.68
4	1.52	2	0	3.60

Таблица 3. Выход и качество высушенной суммы иридоидов в зависимости от температуры теплоносителя при сушке в распылительной сушилке «ZPG 150»

Температура теплоносителя, °С		Содержание влаги в высушенной сумме иридоидов, %	Выход высушенной суммы иридоидов, кг
на входе	на выходе		
150	60	8.0	0.60
160	70	5.4	0.67
170	80	4.0	0.75
180	90	2.6	0.71
190	95	1.4	0.69

Из данных, приведенных в таблице 4, установлено, что при получении высушенной суммы иридоидов из живучки туркестанской, содержание сухого остатка водного раствора иридоидов, подаваемого в распылительную сушилку, должно быть не менее 10% и не более 15%.

В распылительной сушилке «ZPG 150» высушиваемый раствор в камеру распыляют с помощью головки сверху вниз. Связи с этим в качестве влияющих факторов на процесс сушки иридоидов в распылительной сушилке «ZPG 150» изучали следующие режимы сушки:

A – скорость подачи раствора: $A_1=70$ л/ч; $A_2=80$ л/ч; $A_3=90$ л/ч.

B – скорость вращения распылительной головки: $B_1=7000$ об/мин; $B_2=8000$ об/мин; $B_3=9000$ об/мин.

C – скорость теплоносителя: $C_1=1600$ кг/ч; $C_2=1900$ кг/ч; $C_3=2200$ кг/ч.

Опыты проводили по плану, приведенному в таблице 5.

Результаты опытов и суммы показателей каждого фактора (T_{ij}), а также исходные данные для дисперсионного анализа представлены в таблице 6.

Для установления значимости влияния факторов провели дисперсионный анализ результатов экспериментов (табл. 7).

Для установления значимости влияния факторов провели дисперсионный анализ результатов эксперимента по Фишеру. Коэффициент значим, если его абсолютная величина (F_a, F_b, F_c) больше доверительного интервала ($F_{таб}$).

Табличное значение критерия Фишера $F_{табл.}(2.9) = 4.3$ [24].

Из таблицы 7 следует, что значимыми являются все выбранные факторы.

Наибольший выход высушенной суммы иридоидов получен при условиях $A_1B_2C_3$ (0.76 кг). Установлено, что водный раствор иридоидов живучки туркестанской необходимо сушить на распылительной сушилке «ZPG 150» при следующем режиме: скорость подачи раствора 80 л/ч, скорость вращения распылительной головки 8000 об./мин и скорость теплоносителя 2200 кг/ч.

Таблица 4. Выход и качество суммы иридоидов высушенного в зависимости от концентрации подаваемого раствора в распылительную сушилку «ZPG 150»

Концентрация высушиваемого раствора, % сухого остатка	Содержание влаги в высушенной сумме иридоидов, %	Выход высушенной суммы иридоидов, кг	Цвет высушенной суммы иридоидов
5	6.8	0.68	Коричневый
10	4.2	0.76	Светло-коричневый
15	2.5	0.74	Светло-коричневый
20	2.2	0.65	Темно-коричневый
25	1.6	0.59	Темно-коричневый

Таблица 5. План эксперимента

	A_1	A_2	A_3
B_1	C_1	C_3	C_2
B_2	C_3	C_2	C_1
B_3	C_2	C_1	C_3

Таблица 6. Результаты эксперимента (среднее из двух значений) и их первичный анализ

Выход высушенной суммы иридоидов, кг			Суммы показателей каждого фактора (T_{ij})			Средний показатель каждого фактора			Число опытов (N)	Число повторных опытов (f)
			A	B	C	A	B	C		
0.35	0.65	0.20	1.33	1.20	1.02	0.443	0.400	0.340	9	2
0.76	0.48	0.33	1.47	1.57	0.90	0.490	0.523	0.300		
0.22	0.34	0.51	1.04	1.07	1.92	0.347	0.357	0.640		

Таблица 7. Дисперсионный анализ латинского квадрата

Наименование значений при статистических анализах	Формулы	Вычисленные значения
Суммы показателей каждого фактора	$T = \sum T_{ij}$	3.84
Средние значения суммы квадратов	T/N	1.63
Дисперсия квадратов показателей всех наблюдений	$S^2 = \frac{\sum Y_{ij}^2}{n}$	1.93
Суммы квадратов каждого фактора	$S_{a,b,c}^2 = \frac{1}{n} \sum T_{ij}^2$	$S_a^2 = 1.67$ $S_b^2 = 1.68$ $S_c^2 = 1.85$
Общие значения суммы квадратов	$SS_{общ} = S^2 - \frac{T^2}{N}$	0.29
Суммы квадратов группы факторов	$SS_{a,b,c} = S_{a,b,c}^2 - \frac{T^2}{N}$	$SS_a = 0.03$ $SS_b = 0.04$ $SS_c = 0.21$
Остаточная дисперсия	$SS_{ост} = SS_{общ} - SS_a - SS_b - SS_c$	0.003
Средний квадрат каждого фактора	$S_{a,b,c} = \frac{SS_{a,b,c}}{f}$	$S_a = 0.02$ $S_b = 0.02$ $S_c = 0.10$
Остаточная дисперсия среднего квадрата каждого фактора	$S_{ост} = \frac{SS_{ост}}{f}$	0.0017
Дисперсия каждого фактора	$F_{a,b,c} = \frac{S_{a,b,c}}{S_{ост}}$	$F_a = 9.25$ $F_b = 12.94$ $F_c = 59.77$

Выводы

1. Для максимального разделения иридоидов от экдистероидов предложено осажать иридоиды из системы растворителей бутанол-ацетон в объемном соотношении 1 : 5. Последовательно для очистки иридоидов от сопутствующих веществ рекомендовано пересаживать их из системы растворителей этиловый спирт-этилацетат в объемном соотношении 1 : 10.

2. Установлено, что сушка водного раствора иридоидов из живучки туркестанской в распылительной сушилке «ZPG 150» при температуре теплоносителя на входе 170 °С, выходе 80 °С является оптимальной. При этом содержание сухого остатка, подаваемого в распылительную сушилку, должна быть не менее 10% и не более 15%, а процесс сушки необходимо проводить при скорости подачи раствора 80 л/ч, скорости вращения распылительной головки 8000 об./мин и скорости теплоносителя 2200 кг/ч.

3. На основе полученных результатов разработана технология производства субстанции иридоидов из отходов производства экдистена из н/ч живучки туркестанской, обладающего гепатозащитным и желчегонным действием. Разработанная технология промышленно апробирована в «Научно-технологическом центре по требованиям GMP» Института химии растительных веществ и установлено, что выход целевого продукта составляет 1.5% от массы сырья. Внедрение этой технологии позволило рационально использовать н/ч живучки туркестанской и вследствие этого удешевить получение продуктов.

Список литературы

1. Tundis R., Loizzo R.M., Menichini F., Statti A. Giancarlo and Menichini Francesco, Biological and Pharmacological Activities of Iridoids: Recent Developments // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 8. Pp. 399–420. DOI: 10.2174/138955708783955926.
2. Muhamad Fadzil N.S., Sekar M., Gan S.H., Bonam S.R., Wu Y.S., Vaijanathappa J., Ravi S., Lum P.T., Dhadde S.B. Chemistry, Pharmacology and Therapeutic Potential of Swertiamarin – A Promising Natural Lead for New Drug Discovery and Development // Drug Design, Development and Therapy. 2021. Vol. 15. Pp. 2721–2746. DOI: 10.2147/DDDT.S299753.
3. Shabi M.M., Uthrapathy S., Raj C.D., Krishnamoorthy G., Ravindhran D., Joseph J., Rajamanickam V.G. Analgesic and Anti-Arthritic Effect of *Encostemma littorale* Blume. // Advances in Bioscience and Biotechnology. 2014. Vol. 5. Pp. 1018–1024. DOI: 10.4236/abb.2014.513116.
4. Vaidya H.B., Rajani M., Sudarsanam V., Padh H., Goyal R.K. Swertiamarin: a lead from *Encostemma littorale* Blume. for anti-hyperlipidaemic effect // European journal of pharmacology. 2009. Vol. 617 (1-3). Pp. 108–112. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.06.053.
5. Usmanov D.A., Yusupova U.Yu., Syrov V.N., Ramazonov N.Sh., Rasulev B. Iridoid glucosides and triterpene acids from *Phlomis linearifolia*, growing in Uzbekistan and its hepatoprotective activity // Natural Product Research. 2021. Vol. 35. Pp. 2449–2453. DOI: 10.1080/14786419.2019.1677650.

6. Usmanov D., Ramazanov N.Sh., Yusupova U., Kucherbayev K.Dzh. Iridoids from *Phlomis severtzovii* and its immunostimulating and antitoxic activity // News of the Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, series chemistry and technology. 2019. Vol. 6. Pp. 49–54. DOI: 10.32014/2019.2518-1491.73.
7. Usmanov D., Azamatov A., Baykuziyev T., Yusupova U., Rasulev B. Chemical constituents, anti-inflammatory and analgesic activities of iridoids preparation from *Phlomoidea labiosa bunge* // Natural product research. 2023. Vol. 37. Pp. 1709–1713. DOI: 10.1080/14786419.2022.2104274.
8. Modaressi M., Delazar A., Nazemiyeh H., Fathi-Azad F., Smith E., Rahman M.M., Gibbons S., Nahar L., Sarker S.D. Antibacterial iridoid glucosides from *Eremostachys laciniata* // Phytotherapy research. 2009. Vol. 23(1). Pp. 99–103. DOI: 10.1002/ptr.2568.
9. Zhang H., Rothwangl K., Mesecar A.D., Sabahi A., Rong L., Fong H.H. Lamiridosins, hepatitis C virus entry inhibitors from *Lamium album* // Journal of Natural Products. 2009. Vol. 72(12). Pp. 2158–2162. DOI: 10.1021/np900549e.
10. Chen J.L., Blanc P., Stoddart C.A., Bogan M., Rozhon E.J., Parkeinson N., Ye Z., Cooper R., Balick M., Nanakorn W., Kernan M.R. New iridoids from the medicinal plant *Barleria prionitis* with potent activity against respiratory syncytial virus // Journal of Natural Products. 1998. Vol. 61. Pp. 1295–1297. DOI: 10.1021/np980086y.
11. Ghule B.V., Yeole P.G. In vitro and in vivo immunomodulatory activities of iridoids fraction from *Barleria prionitis* Linn // Journal of Ethnopharmacology. 2012. Vol. 141. Pp. 424–431. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.005.
12. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology // Phytotherapy research. 2013. Vol. 27. Pp. 1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
13. Zvezdina E.V., Dayronas J.V., Bochkareva I.I., Zilfikarov I.N., Babaeva E.Yu., Ferubko E.V., Guseynova Z.A., Serebryanaya F.K., Kaibova S.R., Ibragimov T.A. Members of the family *Lamiaceae* Lindl. as sources of medicinal plant raw materials to obtain neurotropic drugs // Pharmacy & Pharmacology. 2020. Vol. 8. Pp. 4–28. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28.
14. Савченко В.Н. Фармакологическое исследование стахиридина – препарата, полученного из чистеца вздутого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977. 18 с.
15. Kotenko L.D., Yakubova M.R., Mamatkhonov A.U., Saatov Z., Turakhozaev M.T. Iridoids of *Ajuga turkestanica* and their quantitative determination // Chemistry of Natural Compounds. 2093. Vol. 29. Pp. 606–607. DOI: 10.1007/BF00630207.
16. Takasaki M., Yamauchi I.I., Haruna M., Konoshima T. New glycosides from *Ajuga decumbens* // Journal of Natural Products. 1998. Vol. 61(9). Pp. 1105–1109. DOI: 10.1021/np980148k.
17. Takasaki M., Tokuda H., Nishino H., Konoshima T. Cancer chemopreventive agents (antitumor-promoters) from *Ajuga decumbens* // Journal of Natural Products. 1999. Vol. 62(7). Pp. 972–975. DOI: 10.1021/np990033w.
18. Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Nishino H. Cancer chemopreventive activity of an iridoid glycoside, 8-acetylharpagide, from *Ajuga decumbens* // Cancer Letters. 2000. Vol. 157. Pp. 87–92. DOI: 10.1016/s0304-3835(00)00479-1.
19. McLeod D.W., Revell P., Robinson B.V. Investigations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat [proceedings] // British journal of pharmacology. 1979. Vol. 66(1). Pp. 140–141.
20. Whitehouse L.W., Znamirowska M., Paul C.J. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease // Canadian Medical Association journal. 1983. Vol. 129(3). Pp. 249–251.
21. Саатов З. Экдистероиды растений семейства *Caryfilaceae, Labiatae, Compositae*: дис. ... докт. хим. наук. Ташкент, 1993. 254 с.
22. Патент №954 (РУЗ). Способ получения средства, обладающего гепатозащитным и желчегонным действием / А.У. Маматханов, З. Саатов, А.К. Арипджанов, Р.У. Умарова, К.Н. Ходжаев, М.Р. Якубова, Л.Д. Котенко, В.Н. Сыров, А. Набиев, З.А. Хушбакова, М.Б. Горовиц, Т.Т. Шакиров, Н.К. Абубакиров. – 2008.
23. Маматханов А.У., Хажобаев Т.А., Халилов Р.М. *Ajuga turkestanica* – альтернативный источник для производства экдистена // Химия растительного сырья. 2022. №1. С. 309–318. DOI: 10.14258/jcrpm.2022019271.
24. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. М., 1978. 319 с.

Поступила в редакцию 8 сентября 2022 г.

После переработки 26 октября 2022 г.

Принята к публикации 27 августа 2023 г.

Для цитирования: Маматханов А.У., Хажобаев Т.А., Халилов Р.М. Технология получения суммы иридоидов из отходов переработки надземной части *Ajuga turkestanica* // Химия растительного сырья. 2023. №3. С. 293–302. DOI: 10.14258/jcrpm.20230311829.

Mamatkhanov A.U.*, Khajibaev T.A., Khalilov R.M. TECHNOLOGY OF OBTAINING THE SUM OF IRIDOIDS FROM THE WASTE PROCESSING THE AERIAL PART OF *AJUGA TURKESTANICA*

Institute of the chemistry of plant substances named after Acad. S.Yu. Yunusov of the Academy of the Sciences Republic of Uzbekistan, ul. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170 (Uzbekistan), e-mail: prof.ahmad@mail.ru

The processes studied of sedimentation and purification of the number of iridoids from the processing waste of the aerial part of *Ajuga turkestanica* Regel. Brig. (*Turkestan tenacious*). Based on the results of the research, it was found that for the effective precipitation of iridoids, the ethanol extract from the aerial part of the *Turkestan tenacious* is concentrated, diluted with water, treated successively with extraction gasoline and ethyl acetate, from the purified solution iridoids and ecysteroids, are extracted with n-butanol, then the n-butanol extract is concentrated to 1/10 of the initial volume, after which the iridoids are precipitated, by pouring acetone in a volume ratio of n-butanol-acetone 1 : 5, the precipitate is separated and dried. To clean accompanying substances, the dried amount of iridoids is dissolved in ethyl alcohol and re-precipitated by pouring ethyl acetate in a volume ratio of ethyl alcohol-ethyl acetate 1 : 5. Experiments were carried out on the selection of the type of drying apparatus and the establishment of optimal drying conditions. It was revealed that drying the sum of iridoids from the aerial part of the *Turkestan tenacious* in the "ZPG 150" spray dryer is more optimal than drying in a drying cupboard (vacuum and without vacuum) and an infrared drying cupboard. At the same time, for drying in the "ZPG 150" spray dryer, the dried aqueous solution of iridoids must be prepared as follows: after the second precipitation, the sum of iridoids is dissolved with water until about 7% of the dry residue in the solution is formed and, with the aim of removing residual organic solvents, the aqueous solution of iridoids is concentrated to the content of not more than 15% and not less than 10% of the dry residue. It has been established that to obtain a finished product that is stable in yield and quality, drying an aqueous solution of iridoids in a spray dryer "ZPG 150" must be carried out implemented at a temperature coolant at the inlet 170 °C, at an outlet of 80 °C and a solution feed rate of 80 l/h, spray head rotation speed 8000 rpm and coolant speed 2200 kg/h. Technology has been developed for the production of the substance of iridoids from the waste products of the production of ekdisten from the aerial part of *Turkestan tenacious*, which allows the rational use of plant raw materials. Approbation of the developed technology showed that the yield of the target product is 1.5% by weight of the raw material.

Keywords: *Turkestan tenacious*, *Ajuga turkestanica*, iridoid, harpagide and 8-O-acetyl harpagide, precipitation, drying, technology.

References

1. Tundis R., Loizzo R.M., Menichini F., Statti A. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 8, pp. 399–420. DOI: 10.2174/138955708783955926.
2. Muhamad Fadzil N.S., Sekar M., Gan S.H., Bonam S.R., Wu Y.S., Vaijanathappa J., Ravi S., Lum P.T., Dhadde S.B. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021, vol. 15, pp. 2721–2746. DOI: 10.2147/DDDT.S299753.
3. Shabi M.M., Uthrapathy S., Raj C.D., Krishnamoorthy G., Ravindhran D., Joseph J., Rajamanickam V.G. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2014, vol. 5, pp. 1018–1024. DOI: 10.4236/abb.2014.513116.
4. Vaidya H.B., Rajani M., Sudarsanam V., Padh H., Goyal R.K. *European journal of pharmacology*, 2009, vol. 617 (1-3), pp. 108–112. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.06.053.
5. Usmanov D.A., Yusupova U.Yu., Syrov V.N., Ramazonov N.Sh., Rasulev B. *Natural Product Research*, 2021, vol. 35, pp. 2449–2453. DOI: 10.1080/14786419.2019.1677650.
6. Usmanov D., Ramazonov N.Sh., Yusupova U., Kucherbayev K.Dzh. *News of the Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, serieschemistry and technology*, 2019, vol. 6, pp. 49–54. DOI: 10.32014/2019.2518-1491.73.
7. Usmanov D., Azamatov A., Baykuziyev T., Yusupova U., Rasulev B. *Natural product research*, 2023, vol. 37, pp. 1709–1713. DOI: 10.1080/14786419.2022.2104274.
8. Modaressi M., Delazar A., Nazemiyeh H., Fathi-Azad F., Smith E., Rahman M.M., Gibbons S., Nahar L., Sarker S.D. *Phytotherapy research*, 2009, vol. 23(1), pp. 99–103. DOI: 10.1002/ptr.2568.
9. Zhang H., Rothwangl K., Mesecar A.D., Sabahi A., Rong L., Fong H.H. *Journal of Natural Products*, 2009, vol. 72(12), pp. 2158–2162. DOI: 10.1021/np900549e.
10. Chen J.L., Blanc P., Stoddart C.A., Bogan M., Rozhon E.J., Parkeinson N., Ye Z., Cooper R., Balick M., Nanakorn W., Kernan M.R. *Journal of Natural Products*, 1998, vol. 61, pp. 1295–1297. DOI: 10.1021/np980086y.
11. Ghule B.V., Yeole P.G. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, vol. 141, pp. 424–431. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.005.
12. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Phytotherapy research*, 2013, vol. 27, pp. 1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
13. Zvezdina E.V., Dayronas J.V., Bochkareva I.I., Zilfikarov I.N., Babaeva E.Yu., Ferubko E.V., Guseynova Z.A., Serebryanaya F.K., Kaibova S.R., Ibragimov T.A. *Pharmacy & Pharmacology*, 2020, vol. 8, pp. 4–28. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-1-4-28.
14. Cavchenko V.N. *Farmakologicheskoye issledovaniye stakhiridina – preparata, poluchennogo iz chistetsa vzdutogo: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* [Pharmacological study of stachiridine, a drug obtained from the swollen plant: abstract. dis. ...cand. medical sciences]. Moscow, 1977, 18 p. (in Russ.).
15. Kotenko L.D., Yakubova M.R., Mamatkhanov A.U., Saatov Z., Turakhozaev M.T. *Chemistry of Natural Compounds*, 2093, vol. 29, pp. 606–607. DOI: 10.1007/BF00630207.
16. Takasaki M., Yamauchi I.I., Haruna M., Konoshima T. *Journal of Natural Products*, 1998, vol. 61(9), pp. 1105–1109. DOI: 10.1021/np980148k.

* Corresponding author.

17. Takasaki M., Tokuda H., Nishino H., Konoshima T. *Journal of Natural Products*, 1999, vol. 62(7), pp. 972–975. DOI: 10.1021/np990033w.
18. Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Nishino H. *Cancer Letters*, 2000, vol. 157, pp. 87–92. DOI: 10.1016/s0304-3835(00)00479-1.
19. McLeod D.W., Revell P., Robinson B.V. *British journal of pharmacology*, 1979, vol. 66(1), pp. 140–141.
20. Whitehouse L.W., Znamirowska M., Paul C.J. *Canadian Medical Association journal*, 1983, vol. 129(3), pp. 249–251.
21. Saatov Z. *Ekdisteroidy rasteniy semeystva Caryfilaceae, Labiatae, Compositae: dis. ... dokt. khim. nauk.* [Ecdysteroids of plants of the family Caryfilaceae, Labiatae, Compositae: dis. ... doc. chem. Sci.]. Tashkent, 1993, 254 p. (in Russ.).
22. Patent 954 (UZ). 2008. (in Russ.).
23. Mamatkhanov A.U., Khazhibayev T.A., Khalilov R.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2022, no. 1, pp. 309–318. DOI: 10.14258/jcprm.2022019271. (in Russ.).
24. Akhnazarova S.L., Kafarov V.V. *Optimizatsiya eksperimenta v khimii i khimicheskoy tekhnologii.* [Optimization of experiments in chemistry and chemical technology]. Moscow, 1978, 319 p. (in Russ.).

Received September 8, 2022

Revised October 26, 2022

Accepted August 27, 2023

For citing: Mamatkhanov A.U., Khajibaev T.A., Khalilov R.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 3, pp. 293–302. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230311829.