

УДК 547.672. 633.511:631.8

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ГИПЕРИЦИНА ИЗ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ *HYPERICUM SCABRUM* И *HYPERICUM PERFORATUM*

© Б.А. Абдурахманов\*, Р.М. Халилов, Г.Б. Сотимов

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,  
ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170 (Узбекистан),  
e-mail: bahti86.86@mail.ru

Изучен процесс экстракции гиперическогоина из надземных частей *Hypericum scabrum* L. и *Hypericum perforatum* L. На основании результатов исследований установлены следующие условия экстракции: экстрагент – 80%-ный этиловый спирт, размер частиц сырья – не более 8 мм и температура процесса – 20–40 °С. Методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону определены условия экстракции, обеспечивающие извлечение гиперическогоина из сырья с выходом 95%. Предложена пятикратная экстракция гиперическогоина из надземных частей *H. scabrum* и *H. perforatum* с необходимым настаиванием при первом контакте фаз – 6 ч, при втором – 5 ч, при третьем и четвертом – 4 ч и при пятом – 2 ч. Предложена единая технология получения сухого экстракта зверобоя из надземных частей *H. perforatum* и *H. scabrum*. Предложены условия экстракции гиперическогоина и апробированы в Центре технологии по требованиям GMP при Институте химии растительных веществ АН РУз. Нарботано более 500.0 кг субстанции «Сухой экстракт зверобоя», отвечающего требованиям ТУ 03535440-022:2016.

Ключевые слова: *Hypericum perforatum*, *Hypericum scabrum*, гиперичесин, экстрактивные вещества, экстракция, оптимизация, математическое планирование эксперимента, технология, сухой экстракт зверобоя.

### Введение

Род зверобой (*Hypericum*, сем. Зверобойные – *Hypericaceae*) является одним из самых распространенных видов растения, который насчитывает около 400 видов растений [1]. Из них на территории Республики Узбекистан произрастает только 3 вида – *Hypericum scabrum* (зверобой шероховатый), *H. eloncratum* (зверобой вытянутый) и *H. perforatum* (зверобой продырявленный) [2]. Сырьевые запасы *H. eloncratum* на территории Узбекистана незначительны, а других 2 видов достаточно много. Оба вида содержат флавоноиды (гиперозид, кверцетин, рутин, кверцитрин, изокверцитрин, кемпферол, лютеолин, мирицетин, лейкоантоцианидины, метилгесперицин, биапигенин), антраценпроизводные (гиперичесин, псевдогиперичесин, протопсевдогиперичесин, гиперикодегидроантрон, франгулоэмодинантрон), флороглюцины (гиперфорин), дубильные вещества (катехин, эпикатехин), эфирные масла ( $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -пинен, цинеол, лимонен, гумулен, камфен, каприловый альдегид), кумарины (умбеллиферон, скополетин), фенилпропаноиды, коричные кислоты (кофейная, галловая, хлорогеновая, феруловая, гентиизиновая) и другие биологически активные соединения [3–5].

Из литературных данных известен широкий спектр фармакологической активности зверобоя шероховатого и зверобоя продырявленного. Описаны противовоспалительное [6], антибактериальное [7], противо-

вирусное [8], анальгезирующее [9], диуретическое [10], седативное [11], кровоостанавливающее [12–14], антигельминтное [15], гипохолестеринемическое [16], стимулирующее регенерацию [17], противоопухолевое [18] и антидепрессивное [19] действия. На основе различных экстрактов, выделенных из *Hypericum perforatum*, разработаны и вне-

Абдурахманов Бахтияр Алимжонович – PhD, младший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: bahti86.86@mail.ru

Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

Сотимов Гайрат Бахтиёрович – доктор технических наук, заведующий экспериментально-технологической лабораторией, e-mail: dr.sotimov@mail.ru

\* Автор, с которым следует вести переписку.

рены антидепрессантные лекарственные препараты [20]. В медицинской практике препараты из *H. perforatum* используют в основном в качестве антидепрессивного средства. В качестве основного нормативно-технического документа ориентируются на Британскую фармакопею, по требованию которой массовая доля гиперидина составляет 0.25–0.3%.

В настоящее время *H. perforatum* не введен в культуру, а места ее естественного произрастания значительно сокращаются. В связи с этим поиск альтернативных источников *H. perforatum* является актуальным. Особое внимание привлекает *H. scabrum*, так как этот вид также содержит гиперидин [2, 3].

Исходя из вышеизложенного, исследования по разработке технологии производства субстанции «Сухой экстракт зверобоя» проводили на основе растений *H. scabrum* и *H. perforatum*, произрастающих на территории Республики Узбекистан, в ходе которых также изучены влияющие факторы на процесс экстракции гиперидина из надземных частей (н/ч) *H. scabrum* и *H. perforatum*.

Литературные данные показывают, что этиловый спирт в концентрации от 60 до 80% является эффективным растворителем для экстракции флавоноидов из н/ч *H. perforatum* [21–23]. Однако этот интервал для технологии велик, кроме того, н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* содержат различные группы флавоноидов (например, рутиноподобные, гиперидиноподобные и др.). В литературе не имеются данные по изучению процесса экстракции флавоноидов из н/ч *H. scabrum*.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования является изучение стадии экстракции гиперидина из н/ч *H. scabrum*, а также апробация данной стадии из н/ч *H. perforatum*.

### Экспериментальная часть

Эксперименты проводили с использованием сырья с содержанием гиперидина в н/ч *H. scabrum* – 0.03% и в н/ч *H. perforatum* – 0.034% соответственно. Сырье зготовлено в 2018 году 10–15 июня в окрестностях поселка Сиджак (Бустанлыкский район) Ташкентской области.

Выход экстрактивных веществ определяли следующим образом: точную навеску (100 мл) спиртового экстракта помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс. Бюкс с экстрактом помещали в сушильный шкаф и сушили при температуре 60 °С. При высушивании открытый бюкс вместе с крышкой помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин, затем закрывали и взвешивали. Первое взвешивание проводили после сушки в течение 2 ч. Последующие взвешивали после каждого часа дальнейшего высушивания. Процесс сушки проводили до постоянной массы. Массовую долю сухого остатка (в %) вычисляли по формуле (1)

$$W = \frac{m_2 - m_1}{m} \cdot 100, \quad (1)$$

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

Содержание гиперидина определяли методом ВЭЖХ, приведенного в [4].

Для подбора селективного экстрагента по 1.0 кг сырья помещали в 5 экстракторов объемом по 10 л и заливали этиловым спиртом различных концентраций (95, 90, 80, 70, 60%) до образования «зеркала» над поверхностью сырья. Экстракцию проводили шестикратно при комнатной температуре (25±2 °С), производя слив через каждые 6 ч. Объединенные экстракты из каждого экстрактора сливали, отфильтровали и анализировали выход флавоноидов и экстрактивных веществ.

Установление оптимальной степени измельченности сырья определяли следующим образом: сырье измельчали и просеивали через сито с различными диаметрами отверстий. Из каждой партии брали по 1.0 кг сырья и загружали в 6 экстракторов объемом по 10 л: в первый экстрактор – измельченное сырье с размером частиц менее 2 мм, во второй – 2–6 мм, в третий – 6–10 мм, в четвертый – 10–15 мм и в пятый экстрактор загружали неизмельченное сырье. Экстракцию проводили 80%-ным этиловым спиртом в условиях, аналогичных первому эксперименту. Объединенные экстракты из каждого экстрактора отфильтровывали и анализировали.

Для определения оптимального температурного режима сырье с размерами частиц 2–8 мм по 50 г загружали в 4 круглодонные колбы, заливали 200 мл 80%-ного этилового спирта. Экстракцию в первом экстракторе проводили при температуре 20–30 °С, экстракцию во втором экстракторе – при 30–40 °С, в третьем – при 40–50 °С, в четвертом – при 50–60 °С. Температурный режим регулировали в водяном термостате (марки ПТЖ-0-03 производства России). Экстракцию проводили пятикратно, объединенные экстракты отфильтровывали и анализировали.

Для оценки степени влияния изученных факторов на процесс экстракции, а также определения условий максимального выхода флавоноидов из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону [24]. Параметром оптимизации служил выход гиперцицина от содержания в сырье при первом контакте фаз. Во всех опытах количество сырья и метод выделения были идентичными. Опыты проводили в статических условиях, используя по 1.0 кг н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*.

На основе априорной информации выбраны факторы, приведенные в таблице 1.

Эксперименты проводили с генерирующими соотношениями  $X_4 = X_1 X_2$ .

Опыты проведены в соответствии с составленной матрицей, приведенной в таблице 2.

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии (2)

$$Y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_j x_j, \quad (2)$$

где  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_j$  – коэффициенты уравнения регрессии.

Коэффициенты регрессии определяли методом наименьших квадратов (3)

$$b_i = \frac{\sum_{i=1}^N (X_{ij} \times Y_i)}{N}, \quad (3)$$

где  $i$  – номер опыта;  $j$  – номер фактора,  $X_{ij}$  – кодированное значение факторов,  $N$  – число опытов в матрице.

Для определения вариации значений повторных опытов используют дисперсию, вычисленную по формуле (4)

$$S_i^2 = \frac{\sum_{q=1}^n (Y_q - Y_{cp})^2}{n-1}, \quad (4)$$

где  $Y_q$  – результат отдельного опыта,  $Y_{cp}$  – среднее арифметическое его значение,  $(n-1)$  – число степеней свободы, равное количеству повторных опытов минус единица.

Однородности дисперсии проводили по критерию Кохрена (5)

$$G_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2} \leq G_{\text{кр}} \quad (5)$$

$G_{\text{кр}}$  приведена в таблице [25]. Если полученный результат соответствует условиям формулы (5), тогда дисперсия однородна.

Дисперсию адекватности полученной модели определяли по формуле (6).

Таблица 1. Факторы и интервалы варьирования

Уровень факторов	$X_1$ – степень измельчения сырья, мм	$X_2$ – концентрация экстрагента, %	$X_3$ – температура экстракции, °C	$X_4$ – продолжительность процесса, ч
Верхний	4	80	40	8
Средний	8	70	30	6
Нижний	12	60	20	4
Интервал	4	10	10	2

Таблица 2. Матрица планирования экспериментов и результаты исследований

№ опыта	Код фактора					<i>H. scabrum</i>			<i>H. perforatum</i>		
	$X_0$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_{cp}$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_{cp}$
1	+	+	+	+	+	47.1	49.4	48.25	52.2	54.0	53.1
2	+	+	–	+	–	28.2	30.1	29.15	38.0	35.4	36.7
3	+	–	+	+	–	35.2	38.3	36.75	40.6	38.5	39.55
4	+	–	–	+	+	37.8	31.0	34.4	32.4	35.7	34.05
5	+	+	+	–	+	46.2	44.3	45.25	51.6	49.2	50.4
6	+	+	–	–	–	28.2	27.9	28.05	33.3	32.6	32.95
7	+	–	+	–	–	28.0	29.6	28.8	32.7	34.1	33.4
8	+	–	–	–	+	27.6	25.4	26.5	32.9	33.4	33.15

$$S_{ад}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (\Delta Y_i')^2}{f} \quad (6)$$

$$\Delta Y_i' = Y_{cp} - Y_{pac} \quad (7)$$

Дисперсию воспроизводимости определяли по формуле (8)

$$S_y^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{q=1}^n (Y_{iq} - Y)^2}{N(n-1)}, \quad (8)$$

где  $i = 1, 2, \dots, N$ ;  $q = 1, 2, \dots, n$

Дисперсию адекватности находят по формуле (9)

$$S_{ад}^2 = \frac{n \sum (Y_{cp} - Y_{pac})^2}{N-q}, \quad (9)$$

где  $q = K + 1$ ;  $K$  – число коэффициентов регрессии.

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера (10).

$$F_{экс} = \frac{S_{ад}^2}{S_y^2} < F_{таб} \quad (10)$$

$F_{таб}$  приведена в таблице [25]. Если полученный результат соответствует условиям формулы (10), тогда модель адекватна.

Для проверки значимости коэффициентов регрессии находили дисперсию коэффициентов регрессии по формуле (11):

$$S_{b_i} = \pm \sqrt{S_{b_i}^2} \quad (11)$$

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_y^2}{N} \quad (12)$$

Доверительный интервал определяли по формуле (13)

$$\Delta b_i = t S_{b_i}, \quad (13)$$

где  $t$  – табличное значение критерия Стьюдента. Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала  $b_i > \Delta b_i$

Для изучения динамики извлечения флавоноидов из н/ч *H. Scabrum* и н/ч *H. perforatum* по 0.5 кг измельченного сырья загружали в семь экстракторов емкостью по 5 л, заливали 2.0 л 80%-ного этилового спирта. Экстракцию проводили при комнатной температуре. Сливы производили последовательно с интервалом в 1 ч. Так, в первом экстракторе длительность экстракции составила 1 ч, во втором – 2 ч, в третьем экстракторе – 3 ч, четвертом – 4 ч, пятом – 5 ч, шестом – 6 ч, седьмом – 7 ч. По истечении времени экстракты сливали, определяли выход гиперицина и установили фазовое равновесие в зависимости от времени настаивания при первом контакте.

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз проводили опыты в следующих условиях: по 0.5 кг измельченного сырья экстрагировали в шести экстракторах 80%-ным этиловым спиртом в течение времени, установленного для первого контакта фаз. Экстракты сливали и заливали свежие порции экстрагента. Через каждый 1 ч сливали извлечение из соответствующего экстрактора и определяли выход изучаемых веществ. Анализируя результаты, определяли фазовое равновесие в зависимости от времени настаивания при втором контакте.

Таким же образом определяли фазовое равновесие при третьем, четвертом, пятом и шестом контактах фаз.

**Результаты экспериментов и их обсуждение**

Исследование при подборе оптимальной концентрации этилового спирта для экстракции гиперидина показали, что при концентрации 60, 90 и 95% выход гиперидина снижается. При концентрации этилового спирта 70–80% – выход гиперидина существенно не изменяется, однако с повышением концентрации спирта выход экстрактивных веществ снижается. Это объясняется тем, что экстракт, полученный при концентрации спирта менее 80%, содержит больше сопутствующих веществ. Выделение гиперидина из такого экстракта затрудняется (табл. 3). Поэтому для экстракции флавоноидов из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* в качестве экстрагента выбрали 80%-ный этиловый спирт.

Результаты экспериментов, приведенные в таблице 4, показывают, что при экстракции н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* с размерами частиц не более 8 мм можно извлечь гиперидин с выходом около 95% от содержания в сырье, т.е. в мельнице необходимо установить сито диаметром отверстий 8 мм.

Как известно, при экстрагировании биологически активных соединений большую роль играет температурный фактор. С увеличением температуры повышается скорость экстракции. Однако из таблицы 5 следует, что с повышением температуры процесс извлечения флавоноидов интенсифицируется незначительно. Выход же экстрактивных веществ резко возрастает, следовательно, полученный экстракт содержит больше сопутствующих веществ, которые в дальнейшем отрицательно влияют на качество готового продукта. Поэтому для извлечения флавоноидов рекомендуем экстракцию сырья при температуре 20–40 °С.

На основании результатов проведенных экспериментов согласно матрице планирования (табл. 2) и последовательного их расчета получили следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$H. scabrum: Y = 34.64 + 3.03 X_1 + 5.12 X_2 + 2.49 X_3 + 3.96 X_4$$

$$H. perforatum: Y = 39.16 + 4.12 X_1 + 4.95 X_2 + 1.69 X_3 + 3.51 X_4$$

Расчеты статистических анализов результатов экспериментов приведены в таблице 6.

Результаты расчетов показали, что обе дисперсии однородны ( $G_{\text{экс}} < G_{\text{кр}}$ ):

$$H. scabrum: 0.6096 < 0.6798$$

$$H. perforatum: 0.3226 < 0.6798$$

Таблица 3. Влияние экстрагента на выход гиперидина из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*

Концентрация этанола, %	Выход экстрактивных веществ, % к массе сырья		Выход гиперидина, % от содержания в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
95	12.88	13.00	76.60	77.24
90	15.23	14.44	81.31	82.05
80	17.20	17.54	93.85	94.76
70	18.42	18.82	93.42	93.64
60	16.82	16.28	79.50	80.25

Таблица 4. Влияние степени измельченности сырья на выход гиперидина из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*

Степень измельчения, мм	Выход экстрактивных веществ, % к массе сырья		Выход гиперидина, % от содержания в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
Менее 2	15.56	15.08	81.96	81.24
2–4	17.58	17.82	96.22	96.86
4–6	17.26	17.61	94.73	94.66
6–8	17.05	16.46	92.45	92.40
8–10	15.56	15.22	88.96	88.25
Неизмельч.	13.92	13.69	82.65	82.33

Таблица 5. Влияние температуры на процесс экстракции гиперидина из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*

Температура, °С	Выход экстрактивных веществ, % к массе сырья		Выход гиперидина, % от содержания в сырье	
	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>	<i>H. scabrum</i>	<i>H. perforatum</i>
20–30	16.77	16.46	94.22	94.00
30–40	17.50	17.05	94.90	94.56
40–50	19.44	19.28	95.85	95.82
50–60	20.42	20.05	96.38	96.08

Таблица 6. Статистический анализ

№	<i>H. scabrum</i>					<i>H. perforatum</i>				
	$\Delta Y$	$\Delta Y^2$	$S_i^2$	$Y_{рас}$	$\Delta Y_i'$	$\Delta Y$	$\Delta Y^2$	$S_i^2$	$Y_{рас}$	$\Delta Y_i'$
1	-1.15	1.322	2.645	49.244	-0.99	-0.90	0.81	1.62	53.438	-0.34
2	-0.95	0.902	1.805	31.094	-1.94	1.30	1.69	3.38	36.513	0.19
3	-1.55	2.402	4.805	35.269	1.48	1.05	1.102	2.205	38.163	1.39
4	3.40	11.56	23.12	32.944	1.46	-1.65	2.722	5.445	35.288	-1.24
5	0.95	0.902	1.805	44.256	0.99	1.20	1.44	2.88	50.063	0.34
6	0.15	0.022	0.045	26.106	1.94	0.35	0.122	0.245	33.138	-0.19
7	-0.80	0.640	1.280	30.281	-1.48	-0.70	0.49	0.98	34.788	-1.39
8	1.10	1.21	2.42	27.956	-1.46	-0.25	0.062	0.125	31.913	1.24
$\Sigma$			37.93	277.15				16.88	313.3	

При статистической обработке полученных данных установили, что полученные модели адекватны по критерию Фишера ( $F_{экс} < F_{таб}$ ):

*H. scabrum*:  $2.55 < 4.5$ .

*H. perforatum*:  $2.27 < 4.5$

При проверке значимости коэффициентов  $\Delta b_i = 0.045$  значимыми оказались все факторы.

После оптимизации процесса экстракции выход гиперидина из сырья повысился на 8%.

На основании результатов по изучению динамики экстракции установлено, что экстракцию н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* 80% этиловым спиртом необходимо проводить не менее пяти раз. При этом время, необходимое для настаивания для двух видов сырья, при первом контакте фаз составило 6 ч, при втором – 5 ч, при третьем и четвертом контактах фаз – 4 ч, при пятом – 2 ч.

На основании проведенных исследований нами разработана единая технология производства субстанции сухого экстракта зверобоя из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum* (рис.).

На основе этой технологии в Центре технологии по требованиям GMP при Институте химии растительных веществ произведено более 500.0 кг субстанции «Сухой экстракт зверобоя», отвечающего требованиям ТУ 03535440-022:2016. При апробировании линии выход готовой продукции составил:

Из *H. scabrum* – 6.4% к массе сырья с содержанием гиперидина – 0.30%;

Из *H. perforatum* – 6.8% к массе сырья с содержанием гиперидина – 0.32%.



Блок-схема производства сухого экстракта зверобоя из *H. scabrum* и *H. perforatum*

### Выводы

1. Изучен процесс экстракции гиперидина из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*. Установлено, что избирательным экстрагентом является 80% этиловый спирт, оптимальная степень измельченности сырья – не более 8 мм, температура процесса – 20–40 °С.

2. Методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону определены оптимальные режимы экстракции, обеспечивающие увеличение выхода суммы флавоноидов на 8%, и извлечение гиперидина более 95% от содержания в сырье.

3. Изучена динамика экстракции, по результатам которой предложена пятикратная экстракция гиперидина из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*.

4. Предложена единая технология производства субстанции «Сухой экстракт зверобоя» из н/ч *H. scabrum* и *H. perforatum*, включающая последовательную обработку сырого экстракта бензином и этилацетатом, а также сушку, которые обеспечивают получение стабильного по качеству и химическому составу продукта.

#### Список литературы

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Сем-ва Ranalesaeae – Thymelaeaceae. Л., 1991. Т. 2. С. 11.
2. Флора Узбекистана. Институт ботаники Академии наук Узбекской ССР. Ташкент, 1955. Т. 4. 717 с.
3. Фаизулина Р.Р. Фитохимическое изучение зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) флоры Башкортостана и перспективы создания на его основе новых лекарственных средств: дис. ... канд. фарм. наук. Уфа, 2005. 169 с.
4. Ибрагимов Т.И., Бегимова Д.И., Абдурахманов Б.А., Исмаилова М.Г. Стандартизация лекарственной субстанции на основе *Hypericum scabrum* // Материалы конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященные памяти академика С.Ю. Юнусова. Ташкент, 2015. С. 159.
5. Sharopov F.S., Gulmurodov I.S., Setzer W.N. Essential oil composition of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum scabrum* L. growing wild in Tajikistan // Journal of chemical and pharmaceutical research. 2010. Vol. 2(6). Pp. 284–290.
6. Savikin K., Dobric S., Tadic V., Zdunic G. Antiinflammatory activity of ethanol extracts of *Hypericum perforatum* L., *H. barbatum* Jacq., *H. hirsutum* L., *H. richer* Vill. And *H. androsaemum* L. in rats // Phytotherapy research. 2010. Vol. 21. Pp. 176–180. DOI:10.1002/ptr.2041.
7. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // Journal Ethnopharmacology. 2010. Vol. 131. Pp. 511–521. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.034.
8. Axarlis S., Mentis A., Demetzos C., Mitaku S., Skaltsounis A.L., Marselos M., Malamas M. Antiviral in vitro activity of *Hypericum perforatum* L. extract on the human cytomegalovirus (HCMV) // Phytotherapy Research. 1998. Vol. 12. Pp. 507–511. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(199811)12:7<507::AID-PTR370>3.0.CO;2-H.
9. Васильченко В.А., Васильева Л.Н., Комиссаренко Н.Ф. и др. Анальгезирующее действие флавоноидов *Rhododendron luteum* L., *Lespedeza bicolor* Turcz., *Hypericum perforatum* L. // Растительные ресурсы. 1986. Т. 22, вып. 1. С. 12–21.
10. Максютин Н.П. Растительные лекарственные средства. Киев, 1985. С. 176–177.
11. Demisch L., Holzl J., Gollink B., Kaczmarryk P. Identification of selective MAO – type A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (hyperforat) // Pharmacopsychiatry. 1989. Vol. 22. N5. P. 194.
12. Ххалед А.З. Антраценсодержащие растения – перспективные источники многих сборов и фитопрепаратов для народной и научной медицины // Провизор. 2003. №10. С. 23–27.
13. Кортиков В.Н., Кортиков А.В. Лекарственные растения. М., 1999. С. 213–216.
14. Кучеров Е.В., Лазарева Д.Н., Десяткин В.К. Лекарственные растения Башкирии: их использование и охрана. Уфа: Башкирское книжное издательство, 1989. С. 86–90.
15. Ловкова М.Л., Рабинович А.М., Бузук Т.Н. и др. Почему растения лечат. М., 1989. 252 с.
16. Халматов Х.Х., Харламов И.А., Алимов Х.И. и др. Поиски источников получения 3-ситостерина из растений, произрастающих в Ташкентской области // Тез. докл. 2 съезда фармацевтов Узбекистана. Ташкент, 1982. С. 105–106.
17. Кирилюк Ж.И. Экспериментальное обоснование применения препаратов зверобоя и каланхоэ при лечении инфицированных ран // Вестник хирургии. 1978. №4. С. 126–130.
18. Agostinis P., Vantieghe A., Merlevede W., de Witte P.A.M. Hypericin in cancer treatment: more light on the way // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2002. Vol. 34. Pp. 221–241. DOI: 10.1016/S1357-2725(01)00126-1.
19. Vach-Rojecky L., Kalodera Z., Samarzija I. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice // Acta Pharmaceutica. 2004. Vol. 54. N2. Pp. 157–162.
20. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств. Самара, 2008. 127 с.
21. Патент № 2327481 (РФ). Способ получения средства, обладающего антидепрессантной активностью / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.В. Дубищев, Д.В. Кадацкая. – 2008.
22. Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Стерины надземной части зверобоя продырявленного // Химия растительного сырья. 2011. №4. С. 333–334.
23. Патент № 2623084 (РФ). Способ одновременного получения гиперидина и псевдогиперидина / В.В. Пунегов, К.В. Чуча, Э.Э. Эчишвили. – 2017.
24. Бабин А.В., Ракипов Д.Ф. Организация и математическое планирование эксперимента. Екатеринбург, 2014. С. 85–94.
25. Рузинов Л.П. Статистические методы оптимизации химических процессов. М.: Химия, 1972. 182 с.

Поступила в редакцию 5 августа 2020 г.

После переработки 21 сентября 2020 г.

Принята к публикации 2 декабря 2020 г.

Для цитирования: Абдурахманов Б.А., Халилов Р.М., Сотимов Г.Б. Изучение процесса экстракции гиперидина из надземных частей *Hypericum scabrum* и *Hypericum perforatum* // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 299–307. DOI: 10.14258/jcprm.2021018277.

*Abdurakhmanov B.A.\**, *Khalilov R.M.*, *Sotimov G.B.* STUDY OF THE PROCESS EXTRACTION OF HYPERICIN FROM THE AERIAL PARTS OF *HYPERICUM SCABRUM* AND *HYPERICUM PERFORATUM*

*Institute of the Chemistry of Plant Substances named after Acad. S.Yu. Yunusov, of the Academy of Sciences Republic of Uzbekistan, ul. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170 (Republic of Uzbekistan), e-mail: bahti86.86@mail.ru*

The process extraction of hypericin from the aerial parts of *Hypericum scabrum* and *Hypericum perforatum* was studied. On the basis results research, the following extraction conditions were established: extractant – 80% ethanol, particle size of raw material – no more than 8 mm and process temperature – 20–40 °C. By the method of mathematical planning of the experiment according to Box-Wilson, the extraction conditions were determined, which ensure the extraction of hypericin from the raw material with a yield of 95%. Proposed a five-fold extraction of hypericin from the aerial parts of *H. scabrum* and *H. perforatum* with the necessary infusion at the first contact of the phases – 6 hours, at the second – 5 hours, at the third and fourth – 4 hours and at the fifth – 2 hours. The proposed a united technology for obtaining a «Dry extract of *Hypericum*» from the aerial parts of *H. perforatum* and *H. scabrum*. The proposed conditions for the extraction of hypericin were tested at the Technology center for GMP requirements by the Institute of the Chemistry of Plant Substances, of the Academy of Sciences Republic of Uzbekistan. More than 500.0 kg of the substance «Dry extract of *Hypericum*» adequate of Technical Conditions 03535440-022: 2016 has been produced.

*Keywords:* *Hypericum perforatum*, *Hypericum scabrum*, hypericin, extractive substances, extraction, optimization, mathematical planning of experiment, technology, Dry extract of *Hypericum*.

### References

1. *Rastitel'nyye resursy SSSR: Tsvetkovyye rasteniya, ikh khimicheskiy sostav, ispol'zovaniye; Sem-va Paeoniaceae – Thymelaeaceae*. [Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Family Paeoniaceae – Thymelaeaceae]. Leningrad, 1991, vol. 2, p. 11. (in Russ.).
2. *Flora Uzbekistana. Institut botaniki Akademii nauk Uzbekskoy SSR*. [Flora of Uzbekistan. Institute of Botany of the Academy of Sciences of the Uzbek SSR]. Tashkent, 1955, vol. 4, 717 p. (in Russ.).
3. Faizullina R.R. *Fitokhimicheskoye izucheniye zveroboya prodryavlenogo (Hypericum perforatum L.) flory Bashkortostana i perspektivy sozdaniya na yego osnove novykh lekarstvennykh sredstv: Dis. ... kand. farm. nauk*. [Phytochemical study of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) of the flora of Bashkortostan and the prospects for creating new drugs on its basis: Dis. ... Cand. farm. sciences]. Ufa, 2005, 169 p. (in Russ.).
4. Ibragimov T.I., Begimova D.I., Abdurakhmanov B.A., Ismailova M.G. *Materialy konf. molodykh uchennykh «Aktual'nyye problemy khimii prirodnykh soyedineniy», posvyashchennykh pamyati akademika S.Yu. Yunusova*. [Materials of the conf. young scientists "Actual problems of the chemistry of natural compounds" dedicated to the memory of academician S.Yu. Yunusov]. Tashkent, 2015, p. 159. (in Russ.).
5. Sharopov F.S., Gulmurodov I.S., Setzer W.N. *Journal of chemical and pharmaceutical research*, 2010, vol. 2(6), pp. 284–290.
6. Savikin K., Dobric S., Tadic V., Zdunic G. *Phytotherapy research*, 2010, vol. 21, pp. 176–180. DOI:10.1002/ptr.2041.
7. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. *Journal Ethnopharmacology*, 2010, vol. 131, pp. 511–521. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.034.
8. Axarlis S., Mentis A., Demetzos C., Mitaku S., Skaltsounis A.L., Marselos M., Malamas M. *Phytotherapy Research*, 1998, vol. 12, pp. 507–511. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(199811)12:7<507::AID-PTR370>3.0.CO;2-H.
9. Vasil'chenko V.A., Vasil'yeva L.N., Komissarenko N.F. i dr. *Rastitel'nyye resursy*, 1986, vol. 22, no. 1, pp. 12–21. (in Russ.).
10. Maksyutina N.P. *Rastitel'nyye lekarstvennyye sredstva*. [Herbal remedies]. Kiev, 1985, pp. 176–177. (in Russ.).
11. Demisch L., Holzl J., Gollink B., Kaczmarryk P. *Pharmacopsychiatry*, 1989, vol. 22, no. 5, p. 194.
12. Kkhaleed A.Z. *Provizor*, 2003, no. 10, pp. 23–27. (in Russ.).
13. Kortikov V.N., Kortikov A.V. *Lekarstvennyye rasteniya*. [Medicinal plants]. Moscow, 1999, pp. 213–216. (in Russ.).
14. Kucherov Ye.V., Lazareva D.N., Desyatkin V.K. *Lekarstvennyye rasteniya Bashkirii: ikh ispol'zovaniye i okhrana*. [Medicinal plants of Bashkiria: their use and protection]. Ufa, 1989, pp. 86–90. (in Russ.).
15. Lovkova M.L., Rabinovich A.M., Buzuk T.N. i dr. *Pochemu rasteniya lechat*. [Why plants are treated]. Moscow, 1989, 252 p. (in Russ.).
16. Khalmatov Kh.Kh., Kharlamov I.A., Alimov Kh.I. i dr. *Tez. dokl. 2 s'yezda farmatsevtov Uzbekistana*. [Tez. report 2 congresses of pharmacists of Uzbekistan]. Tashkent, 1982, pp. 105–106. (in Russ.).
17. Kirilyuk Zh.I. *Vestnik khirurgii*, 1978, no. 4, pp. 126–130. (in Russ.).
18. Agostinis P., Vantieghem A., Merlevede W., de Witte P.A.M. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002, vol. 34, pp. 221–241. DOI: 10.1016/S1357-2725(01)00126-1.
19. Bach-Rojecky L., Kalodera Z., Samarzija I. *Acta Pharmaceutica*, 2004, vol. 54, no. 2, pp. 157–162.
20. Kurkin V.A., Pravdivtseva O.Ye. *Zveroboy: itogi i perspektivy sozdaniya lekarstvennykh sredstv*. [St. John's wort: results and prospects for the creation of medicines]. Samara, 2008, 127 p. (in Russ.).
21. Patent 2327481 (RU). 2008. (in Russ.).
22. Pravdivtseva O.Ye., Kurkin V.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2011, no. 4, pp. 333–334. (in Russ.).
23. Patent 2623084 (RU). 2017. (in Russ.).

\* Corresponding author.



24. Babin A.V., Rakipov D.F. *Organizatsiya i matematicheskoye planirovaniye eksperimenta*. [Organization and mathematical planning of the experiment]. Yekaterinburg, 2014, pp. 85–94. (in Russ.).
25. Ruzinov L.P. *Statisticheskiye metody optimizatsii khimicheskikh protsessov*. [Statistical methods for the optimization of chemical processes]. Moscow, 1972, 182 p. (in Russ.).

*Received August 5, 2020*

*Revised September 21, 2020*

*Accepted December 2, 2020*

**For citing:** Abdurakhmanov B.A., Khalilov R.M., Sotimov G.B. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 1, pp. 299–307. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2021018277.

