

УДК 547.672. 633.511:631.8

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗ КОМБИНИРОВАННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОСТОЯЩЕГО ИЗ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ *URTICA DIOICA*, *MELISSA OFFICINALIS* И *LEONURUS CARDIACA*

© 3.В. Турдиева¹, К.В. Раимова^{2*}, Х.М. Юнусова¹

¹ Ташкентский фармацевтический институт, ул. Айбека, 45, Ташкент, 100015, Республика Узбекистан

² Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125, Республика Узбекистан, k.raimova_81@mail.ru

Изучен процесс экстракции флавоноидов и фенольных кислот из комбинированного сырья, состоящего из надземных частей *Urtica dioica* L., *Melissa officinalis* L. и *Leonurus cardiaca* L. в соотношении 1 : 1 : 1, предложена пятикратная экстракция 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре с настаиванием по 6 ч. Данное условие экстракции обеспечивает извлечение 95.45% флавоноидов и 86.25% фенольных кислот от содержания в сырье. Для очистки экстракта предложен метод жидкостно-жидкостной экстракции, по которой концентрированный экстракт разбавляют водой и для удаления липофильных примесей четырехкратно обрабатывают экстракционным бензином. Для получения сухого экстракта «Седекс» рекомендована распылительная сушка в условиях: температура теплоносителя на входе – 175±5 °C и на выходе – 80±2 °C, скорость подачи раствора – 4 л/ч, давление воздуха, подаваемого на форсунку, – 0.15 МПа и концентрация раствора – 20%. Разработана технология производства субстанции седативного действия в виде сухого экстракта из комбинированного сырья, который условно назван «Седекс». Предлагаемая технология обеспечивает получение сухого экстракта с выходом 14.5% к массе измельченного сырья с содержанием не менее 4.8% суммы флавоноидов в пересчете на рутин и не менее 14.3% фенольных кислот в пересчете на розмариновую кислоту.

Ключевые слова: *Urtica dioica*, *Melissa officinalis*, *Leonurus cardiaca*, флавоноиды, фенольные кислоты, экстракция, очистка, сушка, технология.

Для цитирования: Турдиева З.В., Раимова К.В., Юнусова Х.М. Технология получения субстанции седативного действия из комбинированного растительного сырья, состоящего из надземных частей *Urtica dioica*, *Melissa officinalis* и *Leonurus cardiaca* // Химия растительного сырья. 2025. №1. С. 363–374. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250115246>.

Введение

В последние годы наблюдается повышение тревожности, быстрой утомляемости, раздражительности, развитие бессонницы, апатии и депрессии у современного человека [1, 2]. Эти данные подтверждаются Всемирной организацией здравоохранения, по которым за последние 65 лет заболеваемость неврозами в мире возросла более чем в 20 раз [3]. Такой рост заболеваний нервной системы указывает на востребованность лекарственных средств седативного действия. Особенностью седативных средств, в том числе и растительного происхождения, является отсутствие у них серьезных побочных эффектов. Фитотерапия не требует специальных условий отпуска препаратов из аптек и привлекает простотой приема, широким спектром показаний к применению, мягким действием, высоким уровнем безопасности и, как следствие, возможностью их длительного применения при сохранении достаточно высокой эффективности [4].

Учитывая вышеизложенное, нами разработана сложная настойка 70%-ным этиловым спиртом из комбинированного сырья, состоящего из надземной части (н/ч) крапивы двудомной – *Urtica dioica* L. (сем. Крапивные – *Urticaceae* Juss.), мелиссы лекарственной – *Melissa officinalis* L. (сем. Яснотковые – *Lamiaceae*) и

* Автор, с которым следует вести переписку.

пустырника обыкновенного – *Leonurus cardiaca L.* (сем. Яснотковые – Lamiaceae) в соотношении 1 : 1 : 1, обладающая выраженным седативным действием. Фармакологические исследования показали, что предложенная настойка по биологической активности эквивалентна к препаратуре «Новопассит®» (раствор для приема внутрь, производства «TEVA Czech Industries, s.r.o», Чешская Республика) [5].

Однако жидкие лекарственные формы, в частности, настойки, имеют и некоторые недостатки: растворы плохо сохраняются, так как вещества в растворенном виде легче подвергаются процессам гидролиза, окисления, чем в сухом виде; растворы являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, отсюда малый срок хранения жидких лекарственных форм; менее удобны при транспортировке; требуют специальной упаковки; по точности дозирования жидкие лекарства уступают твердым лекарственным формам [6]. Также необходимо понимать, что в настойках содержится спирт, поэтому не рекомендуется к пероральному применению детям, беременным женщинам, кормящим мамам, людям, страдающим алкоголизмом, людям, чья работа связана с высокой концентрацией внимания; спиртовыми настойками не следует злоупотреблять и пользоваться бесконтрольно, так как появляется привыканье [7].

Для устранения этих недостатков перспективными являются разработки твердых лекарственных форм (таблеток, капсул, порошков и др.), лекарственных препаратов, применяемых в жидким виде. Для разработки твердой лекарственной формы необходимо найти оптимальные условия сушки жидких препаратов.

Цель исследования – разработка промышленной технологии получения субстанции седативного действия в виде сухого экстракта (условно названной «Седэкс») на основе флавоноидов и фенольных кислот лекарственных растений, таких как *Urtica dioica L.*, *Melissa officinalis L.* и *Leonurus cardiaca L.*

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментов было заготовлено сырье из н/ч крапивы двудомной, мелиссы лекарственной и пустырника обыкновенного. Сыре сушили воздушно в помещении с хорошей вентиляцией и защищенным от прямого попадания солнечных лучей. В собранных растениях содержание влаги составило 60–65%, которое после сушки в исходном сырье н/ч крапивы двудомной составило – 8.78%, н/ч мелиссы лекарственной – 8.56%, н/ч пустырника обыкновенного – 8.22%.

Для проведения технологических исследований заготовленное сырье измельчали на мельнице с ситом с диаметром отверстий 5 мм и перемешали в массовом соотношении крапивы двудомной – мелиссы лекарственной – пустырника обыкновенного 1 : 1 : 1 (далее в тексте – комбинированное сырье).

Доказано, что рутин повышает содержание моноаминов в синаптической щели, ингибируя моноаминоксидазу [8]. В связи с этим трава пустырника стандартизована по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин [9, 10].

В последние годы значительно возрос интерес к защите нейронов и глиальных клеток фенольными кислотами и было опубликовано большое количество работ, раскрывающих нейропротекторную роль фенольных кислот. На основании доклинических исследований по изучению нейропротекторного действия показали, что фенольные кислоты, в частности розмариновая кислота, эффективно влияют при лечении нервно-психических расстройств, включая тревогу и депрессию [11–14]. Поэтому в Европейской, Британской и Российской фармакопеях трава мелиссы лекарственной стандартизована по содержанию суммы фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту [15–17].

В Фармакопее РФ крапива двудомная стандартизована по содержанию оксикоричных кислот в пересчете хлорогеновую кислоту [18]. Необходимо отметить, что оксикоричные кислоты относятся к фенольным соединениям С6–С3-ряда и они обладают успокаивающим и нейропротекторным действием [19, 20]. В литературе представлены сведения по определению суммы флавоноидов в пересчете на кверцерин и рутин в листьях крапивы [21, 22].

Учитывая вышеизложенное, при разработке субстанции «Седэкс» в качестве действующих веществ изучали сумму флавоноидов пересчете на рутин и фенольных кислот в пересчете на розмариновую кислоту.

Анализы, проведенные согласно ГФ РФ XIV [10, 17], показали, что в приготовленном комбинированном сырье влажность составила 8.52%, зола общая – 6.25%, зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты – 1.16%, органические примеси – 1.48%, минеральные примеси – 0.73%, сумма флавоноидов в пересчете на рутин – 0.77% и фенольные кислоты – 2.36%.

Количественное определение суммы флавоноидов в выделенных образцах проводили методом ВЭЖХ. Для этого 1.0 г испытуемого сухого экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл,

прибавляли 5.0 мл 70% этилового спирта, растворяли и доводили объем этим раствором до метки. Раствор перемешивали и помещали в темное место. Через 40 мин раствор фильтровали через бумажный фильтр «белая лента». Полученный раствор хроматографировали на жидкостном хроматографе «Shimadzu Nexera 20AR series» с программным обеспечением «LabSolution 10.05.a», градиентным насосом, диодматричным детектором. Разделение проводили на колонке размером 3,0×150 мм, заполненной сорбентом Zorbax EclipseC-18 с величиной частиц 3.5 мкм. Подвижная фаза – 0.25% фосфорная кислота (A) и метанол (B) с градиентом режимов (табл. 1). Детектирование проводили при длине волны 370 нм, которая является характерной L_{max} рутинна. Скорость потока элюента составила 1.00 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл, температура хроматографирования – 40 °C, продолжительность анализа – 42 мин. Параллельно хроматографировали раствор стандартного образца рутинна. Время удерживания рутинна – 11.28 мин.

Раствор стандартного образца рутинна готовили следующим образом: 0.010 г стандартного образца рутинна растворяли в 70% этиловом спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили объем до метки тем же растворителем.

Содержание флавоноидов в образцах сухого экстракта в пересчете на рутин рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{S_{ucn} \cdot a_{cmo} \cdot V_{ucn} \cdot P \cdot 1000}{S_{cmo} \cdot V_{cmo} \cdot a_{ucn} \cdot 100} = \frac{S_{ucn} \cdot a_{cmo} \cdot P \div V_{ucn} \cdot 10}{S_{cmo} \cdot V_{cmo} \cdot a_{ucn}}, \quad (1)$$

где S_{std} – площадь основных пиков на хроматограмме РСО рутинна, мAU; $S_{исл}$ – площадь суммы флавоноидов на хроматограмме испытуемого образца, мAU; a_{ct} – навеска СО рутинна, г; Р – содержание лютеолина в стандартном образце, %.

Количественное определение фенольных кислот в выделенных образцах проводили методом ВЭЖХ. 500 мг сухого экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл 70% этилового спирта, растворяли и доводили объем раствора 70% этиловым спиртом до метки. Раствор перемешивали и помещали в темное место. Через 40 мин раствор фильтровали через бумажный фильтр «белая лента». Полученный раствор хроматографировали на жидкостном хроматографе «Agilent 1200 series» с программным обеспечением «Chemstation 09.03.a», градиентным насосом, спектрофотометрическим детектором. Разделение проводили на колонке размером 4.6×150 мм, заполненной сорбентом Zorbax Eclipse C-18 с величиной частиц 5 мкм. Подвижная фаза – 0.1% фосфорная кислота (A) и ацетонитрил (B) с градиентом режимов (табл. 2). Детектирование проводили при длине волны 370 нм, которая является характерной для L_{max} розмариновой кислоты. Скорость потока элюента составила 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл, температура хроматографирования – 35 °C, продолжительность анализа – 25 мин. Параллельно хроматографировали раствор стандартного образца розмариновой кислоты. Время удерживания розмариновой кислоты (14.2 мин).

Раствор стандартного образца розмариновой кислоты приготовили следующим образом: 0.0100 г стандартного образца розмариновой кислоты растворяли в 70% этиловом спирте в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводили объем до метки тем же растворителем.

Таблица 1. Градиенты режимов флавоноидов

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза Б, %
5.00	90.0	10.0
8.00	80.0	20.0
12.00	80.0	20.0
15.00	70.0	30.0
19.00	70.0	30.0
22.00	50.0	50.0
26.00	50.0	50.0
30.00	30.0	70.0
38.00	30.0	70.0
40.00	80.0	20.0
42.00	Стоп	

Таблица 2. Хроматографирование фенольных кислот с градиентом режимов

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза Б, %
3.00	80.0	20.0
5.00	70.0	30.0
7.00	70.0	30.0
1.00	50.0	50.0
14.00	50.0	50.0
16.00	30.0	70.0
20.00	30.0	70.0
22.00	80.0	20.0
25.00	Стоп	

Содержание фенольных кислот в образцах сухого экстракта в пересчете на розмариновую кислоту рассчитывали по формуле (2):

$$X = \frac{S_{ucn} \cdot a_{cmo} \cdot V_{ucn} \cdot P \cdot 1000}{S_{cmo} \cdot V_{cmo} \cdot a_{ucn} \cdot 100} = \frac{S_{ucn} \cdot a_{cmo} \cdot P \div V_{ucn} \cdot 10}{S_{cmo} \cdot V_{cmo} \cdot a_{ucn}}, \quad (2)$$

где S_{std} – площадь основных пиков на хроматограмме РСО розмариновой кислоты, мAU; $S_{исл}$ – площадь пика розмариновой кислоты на хроматограмме испытуемого образца, мAU; $a_{ст}$ – навеска СО розмариновой кислоты, г; P – содержание розмариновой кислоты в стандартном образце, %.

Определение сухой массы растворов и экстрактов определяли следующим образом: 5 мл аналитической пробы (экстракта или раствора) помещали во взвешенную чашку, выпаривали на водянной бане и сушили 3 ч при 102.5 ± 2.5 °C, затем охлаждали в эксикаторе 30 мин и взвешивали.

Массовую долю сухого остатка (в %) вычисляли по формуле (3):

$$W = \frac{m_2 - m_1}{m} \cdot 100 \quad (3)$$

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

Технологические исследования, такие как изучение динамики экстракции флавоноидов и фенольных кислот из комбинированного сырья, исследование по подбору оптимального растворителя для удаления лиофильных веществ из концентрированного экстракта методом жидкостно-жидкостной экстракции и его динамика, проводили согласно методикам [23].

Для подбора типа сушильного аппарата выбирали из следующих вариантов: сушильный шкаф (под вакуумом), сушильная установка с инфракрасным излучением и с принудительной вентиляцией воздуха, а также распылительная сушилка. Эксперименты проводили согласно методике [24].

С целью установления оптимальных режимов сушки в распылительной сушилке форсунчатого типа «Anhydro No. 2» (Дания), обеспечивающих требуемое качество конечного продукта, согласно методике [23], изучили следующие параметры: концентрацию раствора; скорость подачи раствора; температуру сушильного агента (в нашем случае горячего воздуха) на входе и выходе; давление при подаче раствора в сушильную камеру. Максимальная производительность сушилки с объемом сушильной камеры 0.9 м³ и мощностью электрокалорифера 9 кВт составляет 5 л/ч по испаренной влаге при сушке чистой воды.

Обсуждение результатов

Как известно по данным ОФС.1.4.1.0019.15 [25], настойка является жидкой лекарственной формой, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежего), а также из сырья животного происхождения без нагревания и удаления экстрагента. Настойку получают с применением метода макерации, перколяции или другого валидированного метода, используя в качестве экстрагента спирт этиловый необходимой концентрации. Учитывая, что сухой экстракт «Седэкс» разрабатывается на основе сложной настойки, выбрали экстракцию флавоноидов и фенольных кислот (далее в тексте – биологически активные вещества (БАВ)) из комбинированного сырья 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. В качестве способа экстракции выбрали ремацерацию (дробная макерация), так как этот метод при дальнейшем производстве потребует минимальных расходов. В связи с этим изучали динамику экстракции флавоноидов и фенольных кислот из комбинированного сырья. Установили, что за пять сливов степень извлечения

флавоноидов составила 95.45%, а фенольных кислот – 86.25% от содержания в сырье, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Исходя из этого выбрали пятикратную экстракцию с настаиванием в течение 6 ч.

Исследования по установлению оптимальной степени измельченности сырья показали, что при экстракции 70%-ным этиловым спиртом крупноизмельченного сырья (размер частиц – более 10 мм) поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс проходит медленно, что приводит к большому расходу растворителя. При очень мелком помоле сырья (размер частиц – менее 2 мм) процесс ускоряется, однако усложняется фильтруемость слоя сырья. Таким образом, для экстракции флавоноидов и фенольных кислот 70%-ным этиловым спиртом рекомендуем использовать измельченное растительное сырье с размером частиц не более 6 мм, который позволяет извлечь флавоноиды с выходом 95.50% и фенольных кислот 86.42% от содержания в сырье (табл. 3).

Далее экстракт концентрировали до остатка 1 : 10 части, разбавляли водой в объемном соотношении концентрат – вода 2 : 1 и отстаивали в течение 6 ч. По истечении времени осадок отфильтровывали через двухслойный бумажный фильтр. Очищенный фильтрат сгущали и сушили в различных сушильных установках. Однако полученная масса не подвергалась сушке. Связи с этим исследование продолжали до момента удаления липофильных веществ из концентрата. При этом в процессе подбора оптимального растворителя для удаления липофильных веществ методом жидкостной экстракции установлено, что при обработке концентрированного экстракта этилацетатом и хлороформом выход липофильных веществ больше. Однако эти растворители вместе с липофильными веществами хорошо извлекали флавоноиды и фенольные кислоты, что привело к их потере. Также выявили, что гексан и экстракционный бензин извлекают примерно одинаковое количество липофильных веществ. Учитывая высокую стоимость гексана для обезжиривания концентрированного экстракта, выбрали обработку экстракционным бензином (табл. 4).

Эксперименты по изучению очистки концентрированного экстракта от липофильных веществ доказали, что для более оптимального удаления необходимо не менее четырех обработок экстракционным бензином.

Далее, в процессе исследования изучали воздействие различных способов сушки на выход БАВ в получаемом экстракте (сушка под вакуумом (способ 1), сушка с инфракрасным излучением (способ 2), сушка с принудительной вентиляцией воздуха (способ 3) и распылительная сушилка (способ 4)). Результаты исследований показали, что при способах 3 и 4 было затрачено меньше времени по сравнению с другими рассмотренными методами. Образец, полученный по способу 1, обладал твердой массой, который из противня сушилки трудно отделялся и прилипал к ножу мельницы при измельчении. Выявлено, что воздействие инфракрасного излучения (способ 2) приводит к частичной потере флавоноидов и фенольных кислот. При сушке в распылительной сушилке потери продукта составляют около 8.0%, а при других методах – более 20% (при измельчении и просеивании около 6%, и не проходящее через сито около 14%). Потери в образцах 1, 2 и 3 в основном наблюдались во время процессов измельчения и просеивания. Учитывая, что сухой экстракт, высушенный в распылительной сушилке, представляет собой мелкодисперсный порошок и не требует измельчения и просеивания, распылительная сушилка превосходит остальные изученные типы сушилок. Таким образом, выбрали установку распылительной сушки (табл. 5).

С целью установления оптимальных режимов сушки в распылительной сушилке форсунчатого типа «Anhydro No. 2» (Дания), обеспечивающих требуемое качество конечного продукта, мы изучили следующие параметры: концентрацию раствора; скорость подачи раствора; температуру сушильного агента (в нашем случае горячего воздуха) на входе и выходе; давление при подаче раствора в сушильную камеру.

Установили, что с увеличением температуры воздуха на входе в сушильную камеру наряду с возрастанием производительности сушки уменьшается влажность высушенного продукта. При сушке при температуре воздуха на входе 150–160 °C, выходе 60–70 °C экстракт не успевал высушиться и часть продукта (10–15%) прилипала к стенке камеры сушилки. Кроме того, полученный продукт не отвечал по параметру влажности требованиям (не более 5%), предъявляемым к сухим экстрактам (ОФС.1.4.1.0021.15, Экстракты). Увеличение температуры воздуха на входе выше 190 °C приводит к снижению органолептических показателей сухого продукта. При этом наблюдается появление запаха гари, ухудшение вкуса, цвета и в целом продукт теряет свои потребительские качества. Кроме того, потери продукта возрастили за счет образования очень мелких частиц сухого экстракта, в результате чего увеличивалось количество сухого экстракта с выходящего воздуха. Удовлетворительные результаты получили при температуре воздуха на входе 170–180 °C, выходе 80–85 °C. Таким образом, установили, что при получении сухого экстракта «Седэкс» температура воздуха должна быть на входе – 175±5 °C, на выходе – 80±2 °C (табл. 6).

Таблица 3. Влияние степени измельченности сырья на выход флавоноидов и фенольных кислот из комбинированного сырья

Степень измельчения, мм	Выход экстрактивных веществ, % к массе сырья	Выход, % от содержания в сырье	
		флавоноиды	фенольные кислоты
Менее 2	16.92	88.38±2.68	79.85±2.32
2–4	18.45	95.85±2.85	86.94±2.58
4–6	18.21	95.50±2.78	86.42±2.35
6–8	17.05	88.42±2.52	80.09±2.16
8–10	16.52	87.95±2.48	78.21±1.92
Более 10	15.64	85.74±2.25	76.42±1.68

Таблица 4. Влияние экстрагентов на очистку концентрированного экстракта от липофильных примесей

Экстрагент	Всего извлечено, % к массе сырья	Выход, % от содержания в сырье	
		Флавоноиды	Фенольные кислоты
Хлороформ	4.95	13.56±0.27	10.14±0.21
Дихлорметан	4.17	10.62±0.21	7.67±0.15
Бензин	2.26	3.25±0.06	1.18±0.02
Этилацетат	5.87	20.74±0.41	16.42±0.33

Таблица 5. Влияние типа сушки на выход и качество сухого экстракта «Седэкс»

№ об-разца	Выход сухого экстракта «Седэкс», % к массе сырья	Расход времени для процесса сушки, ч	Количество сухого экстракта, не проходящее через сито, % к сухой массе	Содержание БАВ в сухом экстракте «Седэкс», %	
				флавоноиды	фенольные кислоты
1	12.50	14.0	14.56	4.77±0.12	14.05±0.35
2	12.68	10.5	13.33	4.35±0.10	13.25±0.33
3	12.96	3.0	11.41	4.83±0.13	14.83±0.13
4	12.98	2.0	10.20	4.82±0.12	14.43±0.12
5	14.63	1.5	0.00	4.81±0.12	14.38±0.35

Таблица 6. Влияние температуры сушки на качество сухого экстракта «Седэкс»

Температура теплоносителя, °C на входе	на выходе	Влажность конечного продукта, %	Выход сухого экстракта «Седэкс», % к массе сырья
150	60	7.95±0.23	12.41±0.18
160	70	7.56±0.21	13.05±0.19
170	80	3.85±0.11	14.62±0.21
180	85	4.22±0.13	14.45±0.22
190	90	3.50±0.10	13.86±0.19
200	95	2.47±0.07	13.25±0.15

Быстрая подача раствора в распылительную сушилку приводит к увеличению влаги в готовом продукте, а в обратном случае увеличивается потеря продукта за счет образования слишком мелких частиц и затраты времени. В связи с этим изучали влияние скорости подачи раствора, на основе результатов которого установили, что при подаче раствора со скоростью более 5 л/ч раствор плохо высушивается и часть экстракта прилипает к стенкам камеры сушилки, а также влажность конечного продукта превышает допустимую норму (ОФС.1.4.1.0021.15, Экстракты). За счет роста потери сухого экстракта, выходящего с воздухом при скорости менее 3 л/ч, снижался выход конечного продукта. Поэтому для производства сухого экстракта «Седэкс» выбрана скорость подачи раствора – 4 л/ч (табл. 7).

Из таблицы 7 также следует, что при сушке водного раствора флавоноидов и фенольных кислот с сухим остатком 10% часть готового продукта (около 8%) прилипала к стенке камеры распылительной сушилки. Кроме того, полученный продукт не отвечал по параметру влажности требованиям ОФС.1.4.1.0021.15. При сушке концентрата с содержанием сухого остатка более 25% выход готового продукта уменьшается, и цвет получаемой субстанции темнеет. Удовлетворительный результат получили при сушке раствора с содержанием сухого остатка 15–20%. Однако при сушке 15% концентрата расход времени и энергии больше по сравнению с сушкой 20% концентрата. Исходя из этого, пришли к выводу, что при производстве сухого экстракта «Седэкс» содержание сухого остатка водного раствора флавоноидов и фенольных кислот должно быть 20%.

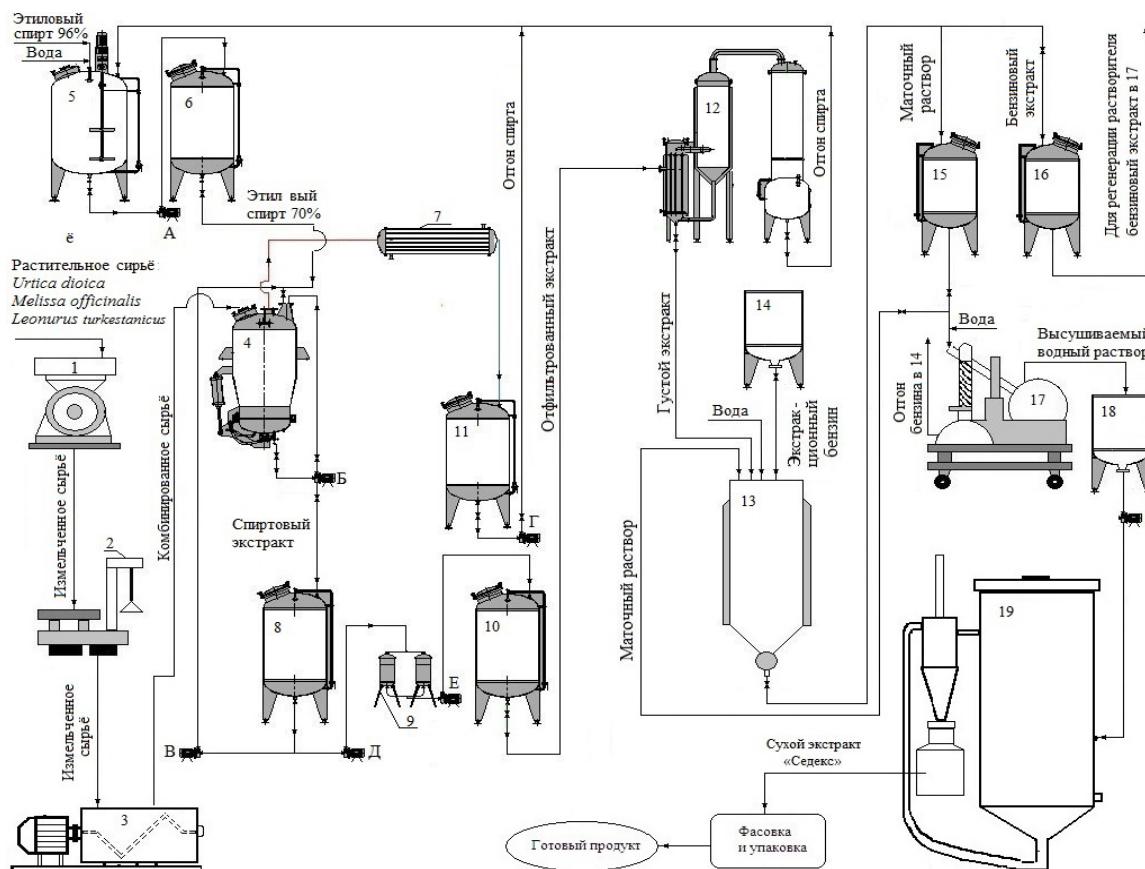
Таблица 7. Влияние режимов сушки на качество сухого экстракта «Седэкс»

Изучаемые параметры		Влажность конечного продукта, %	Выход сухого экстракта «Седэкс», % к массе сырья
Скорость подачи высушиваемого раствора, л/ч	3	2.15±0.14	13.10±0.26
	4	3.76±0.07	14.64±0.29
	5	5.85±0.12	13.25±0.27
Концентрация раствора, % сухого остатка	10	6.15±0.14	13.43±0.27
	15	3.87±0.08	14.65±0.29
	20	3.33±0.06	14.54±0.29
	25	2.25±0.04	13.20±0.25
Давление подаваемого воздуха в форсунку, МПа	0.10	6.20±0.13	12.95±0.24
	0.15	3.67±0.07	14.66±0.28
	0.20	2.52±0.05	13.44±0.28

Результаты исследований по выбору параметров давления воздуха, подаваемого на форсунку, показали, что при давлении 0.1 МПа раствор плохо распылялся внутри сушилки и получаемый продукт не отвечал по параметру влажности требованиям ОФС.1.4.1.0021.15. Кроме того, при давлении 0.1 МПа около 10–12% экстракта прилипало на дно, а при 0.2 МПа – к верхней стенке камеры распылительной сушилки. Исходя из этого для производства сухого экстракта «Седэкс» выбрано оптимальное давление подаваемого воздуха в форсунку – 0.15 МПа (табл. 7).

На основе полученных результатов разработана технология получения сухого экстракта «Седэкс» из комбинированного сырья, состоящего из надземной частей крапивы двудомной – мелиссы лекарственной – пустырника обыкновенного в соотношении 1 : 1 : 1 (рис.).

Воздушно-сухое сырье (надземные части крапивы двудомной, мелиссы лекарственной, пустырника обыкновенного) измельчают на молотковой мельнице (1). Измельченное сырье (степень измельчения сырья – 80% прохода через сито с размером отверстий 5 мм) взвешивают на весах (2) в количестве по 17.0 кг и загружают в мешалку (3), где перемешивают в течение 10 мин. Готовое комбинированное сырье засыпают вручную в мешки и передают на стадию экстракции сырья для извлечения из него флавоноидов и фенольных кислот.



Аппаратурная схема производства сухого экстракта «Седэкс»

В мерник (5) заливают 692.8 л 96%-ного этилового спирта. Затем в мерник (5) заливают 247.2 л очищенной воды, перемешивают в течение 10–15 мин. Получают 940.0 л (805.9 кг) 70%-ного раствора этилового спирта плотностью 0.8573 г/см³, который с помощью насоса А подают в сборник (6).

В экстрактор (4) укладывают фильтр из металлической сетки с размером ячейки 0.28 мм, прижимают ее сверху стальной решеткой полукольцами. Затем через верхний люк экстрактора (4) вручную загружают 50.0 кг (потеря при перемешивании и загрузки составляет 1 кг) комбинированного сырье, после чего в экстрактор (4) заливают из сборника (6) 220.0 л 70% свежего этилового спирта и экстрагируют в течение 6 часов. По истечении времени настаивания экстракт в количестве 170.0 л с помощью насоса Б сливают через нижний кран экстрактора в сборник (8). Затем спиртовый экстракт с помощью насоса Д подают в нутч-фильтр (9), заправленный фильтром из сукна, где отфильтровывают и с помощью насоса Е сливают в сборник (10).

В экстрактор (4) загружают из сборника (6) 180.0 л 70% свежего этилового спирта и экстрагируют в течение 6 ч. По истечении времени настаивания экстракт в количестве 180.0 л сливают и отфильтровывают экстракт аналогично первому экстракту. Таким же образом проводят третью, четвертую и пятую экстракцию аналогично второй экстракции. Получают 890.0 л отфильтрованного спиртового раствора флавоноидов и фенольных кислот.

После пятикратной экстракции в теплообменник (7) экстрактора (4) подают холодную воду, а в рубашку экстрактора пускают пар, нагревают массу до температуры 80–85 °С, отгоняют спирт из шрота и собирают в сборнике (11). Получают 30.0 л 70% спирта, который с помощью насоса Г направляют в мерник (5) для повторного использования. Шрот после отгонки спирта вручную через нижний люк выгружают из экстрактора (5) в тележку и отправляют в отвал.

Спиртовый экстракт в количестве 890.0 л из сборника (10) порциями подают в вакуум-циркуляционный выпарной аппарат (ВВА; 12). Упарку ведут при температуре 50–60 °С и вакууме 0.04–0.08 МПа (0.4–0.8 кгс/см²). Для полного удаления спирта из раствора в конце процесса в ВВА (12) подают 20 л воды и продолжают концентрирование до 25.0 л. Отгон спирта в количестве 835.0 л под давлением инертного газа передают в мерник (5) для повторного использования.

Водный концентрат из ВВА (12) переносят в смеситель (13), разбавляют 10.0 л водой и туда же из мерника (14) подают 25.0 л экстракционного бензина. Массу тщательно перемешивают в течение 10 мин и оставляют на 30 минут. После полного расслаивания фаз нижнюю водную часть (маточный раствор) сливают в сборник (15), последовательно бензиновое извлечение сливают в сборник (16). Маточный раствор из сборника (15) обратно загружают в смеситель (13) и туда также из мерника (14) подают 25.0 л экстракционного бензина. Массу тщательно перемешивают, отстаивают и разделяют фазы аналогично первой обработке. Обработку экстракционным бензином повторяют третий раз аналогично второй.

Бензиновое извлечение в сборнике (16) в количестве 72.0 л упаривают до получения сиропообразной массы на роторном испарителе (17) при температуре 40–50 °С и вакууме 0.04–0.06 МПа (0.4–0.6 кгс/см). Получают 60.0 л отгона экстракционного бензина, который направляют в мерник (14) на повторное использование.

Очищенный водный раствор флавоноидов и фенольных кислот из сборника (15) порциями по 10–15 л подают в ротационный испаритель (17). Упаривают остаток экстракционного бензина при температуре 60–70 °С и вакууме 0.06–0.08 МПа (0.6–0.8 кгс/см²), для удаления остатков этилового спирта и экстракционного бензина в конце процесса в выпарной аппарат порциями подают 10 л воды и продолжают процесс упарки. Полученный концентрат переносят в сборник (18), где разбавляют очищенной водой до содержания 20% сухих веществ. Получают 45.0–50.0 л высушиваемого водного раствора флавоноидов и фенольных кислот, который перекачивают с помощью насоса (Ё) с регулируемой подачей раствора в распылительную сушилку (19) со скоростью 4 л/ч, при температуре сушильного агента при входе 175±5 °С, выходе 80±2 °С и при распылении раствора через форсунки под давлением воздуха 0.15 МПа. Получают 7.25 кг сухого экстракта «Седэкс», который после проверки качества упаковывают, маркируют и отправляют на склад.

Разработанную технологию апробировали с получением 5 серий сухого экстракта «Седэкс» (табл. 8).

Из таблицы 8 следует, что выход сухого экстракта «Седэкс» составляет 14.60–15.16% от массы измельченного сырья, при этом содержание флавоноидов (4.85–5.32%) и фенольных кислот (14.45–15.25%) в образцах почти одинаково, что доказывает воспроизводимость разработанной технологии.

Таблица 8. Результаты анализа пяти серий образцов сухого экстракта «Седэкс»

Номер серии	Выход сухого экстракта «Седэкс», % к массе сырья	Содержание в сухом экстракте «Седэкс», %	
		флавоноиды	фенольные кислоты
1	14.60	4.95	14.58
2	14.96	5.32	15.25
3	15.16	4.85	15.10
4	14.84	4.98	14.45
5	15.05	5.17	14.76

Выводы

- Для эффективного извлечения флавоноидов и фенольных кислот из комбинированного сырья, состоящего из надземной частей крапивы двудомной, мелиссы лекарственной, пустырника обыкновенного в соотношении 1 : 1 : 1, предложена пятикратная экстракция 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 6 ч.
- Установлено, что для эффективной сушки предложенной настойки необходимо очистить концентрированный экстракт от липофильных веществ, обрабатывая не менее четырех раз экстракционным бензином.
- Для сушки очищенного концентрированного экстракта выбрана распылительная сушилка, для него установлены следующие режимы: содержание сухого остатка в высушиваемом растворе 20%, подача раствора в распылительную сушилку со скоростью 4 л/ч; температура сушильного агента при входе – 175±5 °C, выходе – 80±2 °C; распыление раствора через форсунки под давлением воздуха – 0.15 МПа.
- Разработана технология получения сухого экстракта «Седэкс», позволяющая в дальнейшем разработать твердую лекарственную форму предлагаемого седативного препарата.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Ташкентского фармацевтического института и Института биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Buysse D.J. Chronic insomnia // American journal of psychiatry. 2008. Vol. 165 (6). Pp. 678–686. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010129>.
2. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? // The Lancet. 2014. Vol. 383 (9914). Pp. 300–301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60093-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3).
3. Стратегия ВОЗ в области народной медицины: 2014–2023. ВОЗ, 2013. 72 с.
4. Трумпе Т.Е., Ферубко Е.В., Панина М.И., Громакова А.И., Панин В.П. Перспективность использования лекарственных растений для разработки седативных препаратов // Фармация. 2019. №2 (68). С. 11–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-02>.
5. Турсунова М.Х., Юнусова Х.М., Турдиева З.В. Сравнительное изучение седативных свойств комбинированной настойки // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2021. №6. С. 172–177.
6. Дзюба В.Ф., Сливкин А.И., Зубова С.Н. Стерильные и асептически приготовляемые лекарственные формы. Воронеж, 2008. 235 с.
7. Гридасова Н.С. Технология изготовления и ассортимент настоек, применяемых в кардиологии // Материалы XIV Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум-2022». URL: <https://scienceforum.ru/2022/article/2018028682>.
8. Sharma M.K., Ram V., Kush L. Molecular Pharmacology of Antidepressive Terrestrial Natural Products (TNPs) // International Journal of Innovative Research and Development. 2013. Vol. 2 (6). Pp. 255–260.
9. Рогожникова Е.П., Мизина П.Г., Марданлы С.Г. Влияние экстрагента разной концентрации на содержание биологически активных веществ в лекарственном препарате «Пустырника настойка» // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. №9 (4). С. 72–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-72-78>.

10. ФС.2.5.0034.15. Пустирника трава // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Т. 4. С. 6351–6359.
11. Dahchour A. Anxiolytic and antidepressive potentials of rosmarinic acid: A review with a focus on antioxidant and anti-inflammatory effects // Pharmacological Research. 2022. Vol. 184. 106421. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106421>.
12. Szwajgier D., Borowiec K., Pustelnik K. The Neuroprotective Effects of Phenolic Acids: Molecular Mechanism of Action // Nutrients. 2017. Vol. 9(5). Pp. 1–24. <https://doi.org/10.3390/nu9050477>.
13. Grosso G., Micek A., Castellano S., Pajak A., Galvano F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies // Molecular nutrition and food research. 2016. Vol. 60(1). Pp. 223–234. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500620>.
14. Liu X., Yan Y., Li F., Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis // Nutrition. 2016. Vol. 32(3). Pp. 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.009>.
15. Попова Н.В., Литвиненко В.И. Вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья – мелиссы листьев // Фармаком. 2009. №2. С. 45–50.
16. British Herbal Pharmacopoeia (BHP). British Herbal Medicine Association, 1996. Pp. 29–30.
17. ФС.2.5.0084.18. Мелиссы лекарственной трава // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Т. 4. С. 6263–6272.
18. ФС.2.5.0019.15. Крапива двудомной листья // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Т. 4. С. 6134–6143.
19. Fallarini S., Miglio G. and Paoletti T. Clovamide and rosmarinicacid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death // British Journal of Pharmacology. 2009. Vol. 157. Pp. 1072–1084. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00213.x>.
20. Alkam T., Nitta A., Mizoguchi H., Itoh A., Nabeshima T. A natural scavenger of peroxynitrites, ros-marinic acid, protects against impairment of memory induced by A β 25-35 // Behavioural Brain Research. 2007. Vol. 180. Pp. 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.03.001>.
21. Губин К.В. Ханина М.А. Изучение химического состава надземной части крапивы коноплевой флоры Сибири // Химия растительного сырья. 2009. №2. С. 89–92.
22. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Воропаева С.С. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях крапивы двудомной // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2014. №1. С. 138–144.
23. Abdurakhmanov B.A., Ibragimov T.F., Sotimov G.B., Khalilov R.M. Optimal Conditions for Purification and Drying of Dry Extract from the Aerial Part of Hypericum scabrum and Hypericum perforatum // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2023. Vol. 57. Pp. 669–674. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02936-8>.
24. Маматханов А.У., Хажибаев Т.А., Халилов Р.М. Технология получения суммы иридоидов из отходов переработки надземной части Ajuga turkestanica // Химия растительного сырья. 2023. №3. С. 293–302. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230311829>.
25. ОФС.1.4.1.0019.15. Настойки (общая фармакопейная статья) // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Т. 2. С. 1968–1972.

Поступила в редакцию 25 мая 2024 г.

После переработки 24 июля 2024 г.

Принята к публикации 29 августа 2024 г.

Turdieva Z.V.¹, Raimova K.V.^{2}, Yunusova Kh.M.¹* TECHNOLOGY FOR OBTAINING A SUBSTANCE WITH A SEDATIVE EFFECT FROM COMBINED PLANT RAW MATERIALS CONSISTING OF AERIAL PART OF *URTICA DIOICA*, *MELISSA OFFICINALIS* AND *LEONURUS TURCESTANICUS*

¹ *Tashkent Pharmaceutical Institute, Aibeka st., 45, Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan*

² *Institute of Bioorganic Chemistry named after. acad. A.S. Sadykova Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbeka st., 83, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan, k.raimova_81@mail.ru*

The process of extraction of flavonoids and phenolic acids from a combined raw material consisting of aerial parts of *Urtica dioica* L., *Melissa officinalis* L. and *Leonurus cardiaca* Krecz was studied. et Kupr. in a ratio of 1 : 1 : 1, five-fold extraction with 70% ethyl alcohol at room temperature, with infusion for 6 hours was proposed. This extraction condition ensures the extraction of 95.45% of flavonoids and 86.25% of phenolic acids from the content in the raw material. To purify the extract, a liquid-liquid extraction method has been proposed, in which the concentrated extract is diluted with water and treated four times with extraction gasoline to remove lipophilic impurities. To obtain dry extract "Sedex", spray drying is recommended under the following conditions: coolant temperature at the inlet 175±5 °C and outlet 80±2 °C, solution supply rate – 4 l/h, air pressure supplied to the nozzle – 0.15 MPa and solution concentration – 20%. A technology has been developed for the production of a sedative substance in the form of a dry extract from combined raw materials, which is conventionally named "Sedex". The proposed technology ensures the production of a dry extract with a yield of 14.5% by weight of the raw material containing no less than 4.8% of the total flavonoids in terms of rutin and no less than 14.3% of phenolic acids in terms of rosmarinic acid.

Keywords: *Urtica dioica*, *Melissa officinalis*, *Leonurus cardiaca*, flavonoids, phenolic acids, extraction, purification, drying, technology.

For citing: Turdieva Z.V., Raimova K.V., Yunusova Kh.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 1, pp. 363–374. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250115246>.

References

1. Buysse D.J. *American journal of psychiatry*, 2008, vol. 165 (6), pp. 678–686. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08010129>.
2. Jackson M. *The Lancet*, 2014, vol. 383 (9914), pp. 300–301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60093-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3).
3. Strategiya VOZ v oblasti narodnoy meditsiny: 2014–2023. [WHO Traditional Medicine Strategy: 2014–2023]. WHO, 2013, 72 p. (in Russ.).
4. Trumpe T.Ye., Ferubko Ye.V., Panina M.I., Gromakova A.I., Panin V.P. *Farmatsiya*, 2019, no. 2 (68), pp. 11–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-02>. (in Russ.).
5. Tursunova M.Kh., Yunusova Kh.M., Turdiyeva Z.V. *Infektsiya, immunitet i farmakologiya*, 2021, no. 6, pp. 172–177. (in Russ.).
6. Dzyuba V.F., Slivkin A.I., Zubova S.N. *Steril'nyye i asepticheski prigotovlyayemye lekarstvennyye formy*. [Sterile and aseptically prepared dosage forms]. Voronezh, 2008, 235 p. (in Russ.).
7. Gridasova N.S. *Materialy XIV Mezhdunarodnoy studencheskoy nauchnoy konferentsii "Studencheskiy nauchnyy forum – 2022"*. [Proceedings of the XIV International Student Scientific Conference "Student Scientific Forum - 2022"]. URL: <https://scienceforum.ru/2022/article/2018028682>. (in Russ.).
8. Sharma M.K., Ram V., Kush L. *International Journal of Innovative Research and Development*, 2013, vol. 2 (6), pp. 255–260.
9. Rogozhnikova Ye.P., Mizina P.G., Mardanly S.G. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2020, no. 9 (4), pp. 72–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-72-78>. (in Russ.).
10. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed.]. Moscow, 2018, vol. 4, pp. 6351–6359. (in Russ.).
11. Dahchour A. *Pharmacological Research*, 2022, vol. 184, 106421. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106421>.
12. Szwajgier D., Borowiec K., Pustelnik K. *Nutrients*, 2017, vol. 9(5), pp. 1–24. <https://doi.org/10.3390/nu9050477>.
13. Grosso G., Micek A., Castellano S., Pajak A., Galvano F. *Molecular nutrition and food research*, 2016, vol. 60(1), pp. 223–234. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500620>.
14. Liu X., Yan Y., Li F., Zhang D. *Nutrition*, 2016, vol. 32(3), pp. 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.009>.
15. Popova N.V., Litvinenko V.I. *Farmakom*, 2009, no. 2, pp. 45–50. (in Russ.).
16. *British Herbal Pharmacopoeia (BHP)*. British Herbal Medicine Association, 1996, pp. 29–30. (in Russ.).
17. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed.]. Moscow, 2018, vol. 4, pp. 6263–6272. (in Russ.).
18. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed.]. Moscow, 2018, vol. 4, pp. 6134–6143. (in Russ.).
19. Fallarini S., Miglio G. and Paoletti T. *British Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 157, pp. 1072–1084. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00213.x>.
20. Alkam T., Nitta A., Mizoguchi H., Itoh A., Nabeshima T. *Behavioural Brain Research*, 2007, vol. 180, pp. 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.03.001>.
21. Gubin K.V. Khanina M.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2009, no. 2, pp. 89–92. (in Russ.).
22. Trineyeva O.V., Slivkin A.I., Voropayeva S.S. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2014, no. 1, pp. 138–144. (in Russ.).

* Corresponding author.

23. Abdurakhmanov B.A., Ibragimov T.F., Sotimov G.B., Khalilov R.M. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2023, vol. 57, pp. 669–674. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02936-8>.
24. Mamatkhanov A.U., Khazhibayev T.A., Khalilov R.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2023, no. 3, pp. 293–302. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230311829>. (in Russ.).
25. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed.]. Moscow, 2018, vol. 2, pp. 1968–1972. (in Russ.).

Received May 25, 2024

Revised July 24, 2024

Accepted August 29, 2024

Сведения об авторах

Турдиева Зилола Вахобджановна – докторант,
zilola_vt@mail.ru

Раймова Камола Вахабджанова – старший научный
сотрудник лаборатории белков и пептидов,
k.raimova_81@mail.ru

Юнусова Халида Маннановна – доктор
фармацевтических наук, профессор,
Uzbekistanholida_222@mail.ru

Information about authors

Turdieva Zilola Vakhobdzhanovna – doctoral student,
zilola_vt@mail.ru

Raimova Kamola Vakhabdzhanova – senior researcher of
the laboratory of proteins and peptides,
k.raimova_81@mail.ru

Yunusova Khalida Mannanovna – doctor of pharmaceutical
sciences, professor, Uzbekistanholida_222@mail.ru