

ISSN 1029-5151
ISSN 1029-5143 (online)



ХИМИЯ
РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ

2•2024

УДК 547.672. 633.511:631.8

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ИНУЛИНА ИЗ КОРНЕЙ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*TARAXACUM OFFICINALE WIGG.*)

© К.Н. Нуридуллаева¹, Ё.С. Кариева^{1*}, Р.М. Халилов²

¹ Ташкентский фармацевтический институт, ул. Айбека, 45, Ташкент,
100015, Узбекистан, yosk@mail.ru

² Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН
РУз, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 700170, Узбекистан

Цель настоящих исследований – подбор эффективного способа и оптимальных условий экстракции инулина из корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale Wigg.*).

Для изучения процесса экстракции инулина из корней одуванчика лекарственного было использовано 4 метода получения извлечения и пять степеней измельчения растительного сырья. По результатам выхода сухого экстракта и содержания в нем инулина (%) в качестве оптимального метода была выбрана экстракция с принудительной циркуляцией экстрагента, а рекомендуемая степень измельченности сырья составила 4–8 мм. Далее для оценки степени влияния гидромодуля экстракции, скорости циркуляции экстрагента, температуры процесса и продолжительности процесса экстракции инулина из корней одуванчика способом макерации с принудительной циркуляцией экстрагента эксперименты оптимизировали, применяя метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону. Установлены следующие оптимальные режимы экстракции: экстрагент – вода очищенная, температура процесса – 80 °С, гидромодуль – 1 : 5, скорость циркуляции экстрагента – 90 л/ч, время экстракции – 5 ч. Исходя из результатов исследований, предложена трехкратная экстракция инулина из корней одуванчика с настаиванием при первом контакте фаз – 4 ч, при втором и третьем – по 3 ч.

Установленные условия экстракции позволили достичь 95.5% извлечения инулина из растительного сырья.

Ключевые слова: одуванчик лекарственный, *Taraxacum officinale Wigg.*, корни, инулин, экстракция, оптимизация, математическое планирование эксперимента.

Для цитирования: Нуридуллаева К.Н., Кариева Ё.С., Халилов Р.М. Оптимизация процесса экстракции инулина из корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale Wigg.*) // Химия растительного сырья. 2024. №2. С. 374–384. DOI: 10.14258/jcprm.20240212299.

Введение

Инулин ($C_6H_{10}O_5$)_n – полисахарид растительного происхождения, представляющий собой цепочку из нескольких остатков фруктозы (от 10 до 36) в фуранозной форме (β -D-фруктофураноза) и одного остатка глюкозы в пиранозной форме (α -D-глюкопираноза), которые соединены между собой β -2,1 гликозидными связями. В зависимости от средней степени полимеризации различают высокомолекулярные (≤ 10) и низкомолекулярные (≥ 20) инулины. При этом повышение степени полимеризации влечет за собой возрастание терапевтической активности инулина [1, 2].

Инулин является одним из самых популярных натуральных компонентов, чему способствуют результаты широкомасштабных исследований по определению его широкого терапевтического действия. Так, например, многочисленные исследования подтверждают пребиотические свойства инулина, проявляющиеся в регуляции физиологического равновесия симбиотической кишечной флоры, стимулировании роста и метаболической активности лакто- и бифидобактерий. Хорошая растворимость в воде и «нечувствительность» к пищеварительным ферментам способствуют его использованию кишечной микрофлорой [2–4].

Популярность инулина возросла с повышением в последние десятилетия спроса на функциональные продукты питания, такие как диетическое питание, сухие завтраки, мюсли, продукты быстрого приготовления и др. Калорийность инулина составляет 1–1.5 ккал/г, что служит основанием для использования его в

* Автор, с которым следует вести переписку.

качестве заменителя высококалорийных ингредиентов продуктов питания. Способность инулина приобретать гелеобразную консистенцию при растворении в воде позволяет обеспечить вкус и текстуру обезжиренных продуктов, имитируя присутствие жира. Также он используется для сохранения влаги, уменьшения энергетической ценности продукции [2, 5]. Энергия от потребления инулина составляет всего 25–35% по сравнению с усваиваемыми углеводами: как результат его широкое применение в качестве заменителя сахара и жира. При этом степень его сладости составляет 10% от сахарозы [5].

Инулин широко используется в качестве основной составной в многокомпонентных противодиабетических лекарственных средствах и БАД. Исследования, проведенные в 33 клиниках, подтвердили способность инулина снижать концентрацию глюкозы в крови, инсулина и резистентности к нему, особенно у больных с предиабетом и диабетом 2 типа [6, 7].

Установлено, что противовоспалительный эффект инулина обусловлен его антиоксидантными свойствами [8]. Инулин в качестве запасного вещества содержится в нескольких десятках тысяч видов растений: основная часть из них представители двудольных, относящиеся к семействам астровых (Asteraceae) и колокольчиковых (Campanulaceae). Также инулинсодержащими растениями являются некоторые представители однодольных растений семейств злаковых (Poaceae), лилейных (Liliaceae), амариллисовых (Amaryllidaceae) и др. [1, 2].

Одним из перспективных источников инулина является одуванчик лекарственный – *Taraxacum officinale* Wigg. (сем. Asteraceae) [9, 10]. Фармакологический эффект одуванчика лекарственного обусловлен богатым химическим составом как надземной, так и подземной части растения. Так, корни одуванчика содержат водорасстворимые полисахариды, моносахариды (0.7–18%), стерины, протеин (до 5%), свободные аминокислоты, каучук (до 3%), тритерпеновые сапонины (до 1.5%), дубильные вещества, слизи, органические кислоты, эфирные масла, жирное масло, витамины, макро- и микроэлементы [9, 11–13]. В надземной части одуванчика лекарственного определены кафтаровая кислота (2'-кофеилвинная кислота), трицин (5,7,4'-тригидрокси-3',5'-диметоксифлавон), кофейная кислота, хлорогеновая кислота, лютеонин (5,7,3',4'-тетрагидроксифлавон), цинарозид (7-O-β-D-глюкопиранозид 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавона), тараксастерин (тритерпеновый сапонин) [14].

Согласно литературным источникам, содержание инулина в корнях одуванчика лекарственного в зависимости от почвенно-климатических условий произрастания и времени сбора сырья колеблется от 24 до 42% [10, 15]. При этом корни одуванчика лекарственного, зарегистрированного в качестве фармакопейного растительного сырья в России, применяют в основном как средство, стимулирующее аппетит, а трава – используется в народной медицине в качестве средства, обладающего диуретическим, желчегонным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [16].

Обзор патентной и научной литературы позволил выявить способы производства инулина методом экстрагирования инулинсодержащего сырья, способы очистки экстракта и сушки готового продукта. В большинстве рассмотренных способов экстрагирование инулина проводится при высоких температурах воды, солевыми растворами или смесями органических растворителей с водой при низких температурах [17, 18], в частности, для экстракции инулина из одуванчика предлагают исчерпывающую экстракцию горячей водой в течение 3–5 суток [19]. Для оптимального извлечения инулина из сырья предложена трехкратная экстракция горячей водой (~90 °C) под давлением 1.5 МПа [20]. Другими авторами процесс экстракции инулина интенсифицирован под воздействием ультразвука [21]. Для максимального извлечения инулина также применен метод противоточной экстракции, основанный на постоянном перемешивании в системе подвижное сырье-экстрагент [22, 23].

Для очистки инулинсодержащего экстракта могут применяться физические методы, например, водный раствор инулина пропускают через ультрафильтрационную установку, а осаждение его проводят с помощью сульфата аммония, далее полученный продукт высушивают [24]. Возможно применение активированного угля, ионообменных смол и других адсорбентов во время хроматографической очистки инулина, что приводит к получению продукта с высокой степенью чистоты [25, 26]. Для осаждения инулина из экстракта также используется этиловый спирт различной концентрации [17].

В настоящее время для высушивания инулина чаще всего применяют сублимационную или распылительную сушку [24].

Как видно из вышеизложенного, разработаны различные технологии производства инулина. Одной из наиболее важных стадий данных технологий является экстракция инулина. Несмотря на описанные многочисленные методы экстракции инулина, данные по подбору оптимальных условий их проведения изложены

в недостаточном объеме. Кроме того, в литературных источниках не приведены данные по извлечению инулина методом вихревой экстракции, экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента, экстракции батарейным способом и др.

Учитывая высокое содержание водорастворимых полисахаридов в корнях одуванчика, а также ежегодное возрастание потребности рынка в инулине вопрос оптимизации процесса экстракции его из растительного сырья является своевременным и актуальным.

Цель исследования – подбор эффективного способа и оптимальных условий экстракции инулина из корней одуванчика лекарственного.

Экспериментальная часть

Сырье заготовлено в 2022 г. 10–20 сентября в Бостанлыкском районе Ташкентской области. Входной контроль заготовленного сырья проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV, где в разделе «Количественное определение» регламентировано определение экстрактивных веществ, извлекаемых водой [27]. В связи с этим в заготовленном сырье так же определяли содержание инулина методом, предложенным в [28].

Аналитическую пробу сырья измельчали до частиц размером 0.2–0.5 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл воды очищенной, нагревали до кипения, помещали в ультразвуковую ванну с частотой 25 КГц и экстрагировали при температуре 80 °С в течение 40 мин. Экстракцию повторяли еще 2 раза, прибавляя по 20 мл воды. Водные извлечения объединяли и фильтровали через 3 слоя марли с подложенным тампоном ваты, которые вкладывали в стеклянную воронку диаметром 5 см. К фильтрату добавляли 96%-ный этиловый спирт в соотношении 1 : 3 (водный раствор – спирт), перемешивали и охлаждали при температуре -18 °С в течение 1 ч. Содержимое колбы фильтровали через предварительно высушенный и взвешенный беззольный бумажный фильтр, проложенный в стеклянном фильтре ПОР 16 с диаметром 40 мм, под вакуумом при остаточном давлении 0.3–0.7 атм. Полученный осадок растворяли в 12 мл нагретой до 90 °С воде очищенной, добавляли 10 капель 50% раствора кальция хлорида и 0.7 г мелкодисперсного порошка алюминия оксида, выдерживали в течение 40 мин, затем фильтровали под вакуумом при остаточном давлении 0.3–0.7 атм. Полученный фильтрат последовательно пропускали через ионообменные колонки объемом 50 мл с анионитом в гидроксильной форме АВ-17-8 и катионитом в водородной форме КУ-2-8 с учетом емкости ионообменных смол до pH элюата 6.5–7.5 и степени чистоты инулина, равной 98.5%. Для осаждения инулина к элюату вновь добавляли троекратное по отношению к водному раствору количество 96%-ного этанола при перемешивании, охлаждали при температуре -18 °С в течение 1 ч. Осадок, отфильтрованный вышеописанным способом, в конце процесса последовательно промывали на фильтре 15 мл раствора 96%-ного этилового спирта в очищенной воде (объемное соотношение 3 : 1), 10 мл смеси этилацетата и 96%-ного этилового спирта (объемное соотношение 1 : 1). Фильтр с осадком высушивали сначала на воздухе, затем при температуре 100–105 °С до постоянной массы. Содержание инулина (Х) в пересчёте на абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле (1):

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

где m_1 – масса высушенного фильтра, г; m_2 – масса высушенного фильтра с осадком, г; m – навеска сырья, г; W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Таким образом, сырье, использованное в экспериментах, имело следующие показатели: содержание инулина – 30.6%; экстрактивные вещества (извлекаемые водой) – 41.2%; влажность – 9.6%; зола общая – 5.8%; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте – 3.4%; посторонние примеси – 1.8%; частицы органических примесей – 0.4%; минеральная примесь – 1.8%.

Содержание инулина в образцах сухих экстрактов определяли по следующей методике [29]: около 0.1 г (точная навеска) испытуемого образца помещали в коническую колбу вместимостью 250.0 мл, прибавляли 100 мл воды очищенной, растворяли при нагревании на кипящей водяной бане (раствор А).

В круглодонную колбу со шлифом помещали 1.0 мл раствора, прибавляли 25.0 мл 5% раствора кислоты хлористоводородной, присоединяли к обратному холодильнику, нагревали на кипящей водяной бане в течение 2.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы количественно переносили в мерную колбу вместимостью 25.0 мл и объем раствора доводили до метки 5% раствором кислоты хлористоводородной (раствор Б).

Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1.0 мл раствора А, доведенного в мерной колбе вместимостью 25.0 мл 5% раствором кислоты хлористоводородной до метки.

Содержание инулина (Х) в пересчете на фруктозу (в %) вычисляли по формуле (2):

$$X = \frac{D_{285} \times 25}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m \times 100} = \frac{D_{285}}{298 \times m \times 100}, \quad (2)$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора ($\lambda=285$ нм); 298 – удельный показатель поглощения продукта трансформации фруктозы после кислотного гидролиза; m – навеска, г.

Выход экстрактивных веществ определяли следующим образом: точную навеску (100 мл) водного экстракта помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс. Бюкс с экстрактом помещали в сушильный шкаф и сушили при температуре 60 °С. После высушивания 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 взвешивания – после каждого часа дальнейшего высушивания. Процесс сушки проводили до постоянной массы. Массовую долю сухого остатка (в %) вычисляли по формуле (3):

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

где m – навеска, г; m₁ – масса чашки, г; m₂ – масса чашки с остатком после высушивания, г.

С целью выбора оптимального способа экстракции инулина из корней одуванчика сырье экстрагировали нижеописанными способами экстракции [30]. Для облегчения анализа выхода инулина полученные водные экстракты высушивали в следующих условиях: экстракты отфильтровывали, объединяли и концентрировали (вакуум -0.8...-0.6 кгс/см², температура 60 °С) до содержания 10% сухой массы, далее концентрат сушили в распылительной сушилке форсунчатого типа (марка Anhydro №2) при температуре сушильного агента на входе – 170–180 °С, выходе – 85–90 °С, скорость подачи раствора – 5 л/ч, давление подачи раствора 0.2 МПа.

Способ 1. 10.0 кг сырья загружали в экстрактор, заливали 60.0 л очищенной воды, настаивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Экстракт сливали, при этом объем первого экстракта составил 40.0 л. В экстрактор заливали 40.0 л новой порции очищенной воды и проводили экстракцию аналогично первой экстракции. Таким же образом проводили третью и четвертую экстракции. Соотношение растительного сырья и экстрагента (гидромодуль) при четырехкратной экстракции составило 1 : 18. Полученные экстракты сушили и анализировали.

Способ 2. 10.0 кг сырья загружали в экстрактор с рубашкой для подачи пара, заливали 60.0 л очищенной воды и подавали пар в рубашку. Экстракцию проводили в течение 6 часов при кипячении. Экстракт сливали в количестве 35.0 л и в экстрактор заливали 40.0 л новой порции очищенной воды и проводили экстракцию аналогично первой экстракции. Третью экстракцию проводили также как и вторую (общий гидромодуль 1 : 18). Полученные экстракты сушили и анализировали.

Способ 3. В экстрактор с рубашкой для подачи пара и установленным насосом для циркулирования экстрагента загружали 10.0 кг сырья, заливали 60.0 л воды, в рубашку экстрактора подавали пар и экстракцию проводили, циркулируя экстрагент со скоростью 100 л/ч. Так как экстрагент постоянно циркулировал, температура экстракции составила 80 °С. Экстрагент циркулировали вытягиванием экстракта из днища экстрактора, подавая сверху в виде душа. Первую экстракцию проводили в течение 5 ч, затем экстракт сливали в количестве 40.0 л. В экстрактор заливали новую порцию очищенной воды (40.0 л) и проводили экстракцию аналогично первой экстракции. Таким же образом проводили третью и четвертую экстракции (общий гидромодуль 1 : 18). Полученные экстракты сушили и анализировали.

Способ 4. В экстрактор с рубашкой, оборудованный мешалкой, загружали 10.0 кг сырья, для обеспечения свободного вращения мешалки заливали 100.0 л воды. Затем в рубашку подавали пар, включали мешалку, вращающуюся со скоростью 70 об./мин, и экстракцию проводили при 80 °С в течение 5 ч. После истечения времени пар и мешалку отключали, затем экстракт сливали в количестве 80.0 л. В экстрактор заливали новую порцию очищенной воды (80.0 л) и проводили экстракцию аналогично первой. Таким же образом проводили третью и четвертую экстракции (общий гидромодуль 1 : 34). Полученные экстракты сушили и анализировали.

Для установления оптимальной степени измельченности сырья корни измельчали и просеивали через сито с различными диаметрами отверстий. Из каждой партии отвешивали по 10,0 кг сырья и загружали в экстракторы следующим образом: в первый экстрактор – измельченное сырье с размером частиц менее 2 мм, во второй – с размером частиц 2–4 мм, в третий – 4–6 мм, в четвертый – 6–8 мм и в пятый – 8–10 мм. Экстракцию инулина в каждом экстракторе проводили водой четырехкратно при температуре 80 °С, циркулируя экстрагент со скоростью 100 л/ч, производя слив через каждые 5 ч. Полученные экстракты сушили и анализировали.

Изучение динамики экстракции инулина из корней одуванчика проводили по следующей методике: в экстрактор с рубашкой для подачи пара и установленным насосом для циркулирования экстрагента загружали 10,0 кг сырья, заливали 50,0 л воды (гидромодуль 1 : 5), в рубашку экстрактора подавали пар и экстракцию проводили при температуре 80 °С, циркулируя экстрагент со скоростью 90 л/ч. Во время экстракции каждые 30 мин отбирали пробу и анализировали выход сухих экстрактов. Процесс экстракции остановили по достижении фазового равновесия. Далее проводили вторую, третью и четвертую экстракции аналогично первой. Полученные экстракты сушили и анализировали.

Обсуждение результатов

Выход сухого экстракта и инулина из растительного сырья при различных методах экстрагирования представлен в таблице 1.

Результаты исследований по изучению влияния способа экстракции на выход и химический состав сухого экстракта из корней одуванчика показали, что при экстракции сырья по способу 1 (экстракция холодной водой в статистических условиях) выход сухого экстракта и содержание инулина меньше, чем при остальных рассмотренных способах. При экстракции способом 2 (экстракция горячей водой в статистических условиях) наблюдалось неравномерное распределение горячей воды внутри экстрактора. Кроме того, наблюдался частичный подогрев экстрактивных веществ вблизи стен экстрактора. Эти недостатки данного способа привели к снижению выхода сухого экстракта и инулина. Удовлетворительные результаты были получены при экстракции по способу 3 (экстракция с принудительной циркуляцией экстрагента) и способу 4 (вихревая экстракция). Однако расход экстрагента при вихревой экстракции больше почти в 2 раза, при этом пропорционально увеличивается и выход экстракта, чем при экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента. Повышение выхода экстракта с низким содержанием инулина приводит к увеличению затрат энергии и времени при концентрировании экстракта. Кроме того, при вихревой экстракции наблюдались следующие недостатки: работа мешалок способствовала повышению температуры процесса, что привело к сложностям регулирования температуры процесса; при интенсивном перемешивании степень измельченности сырья выросла, что привело к затруднению отделения экстракта от шрота. Исходя из вышеизложенного, для извлечения инулина из корней одуванчика выбрали экстракцию с принудительной циркуляцией экстрагента.

Описанные в литературных источниках способы экстракции инулина, такие как экстракция под давлением [20], под воздействием ультразвука [21], а также противоточный метод [22, 23] позволяют извлекать инулин быстрее, чем предлагаемый нами способ. И в производстве инулина возможно применение всех этих способов экстракции, исходя из объема производства и наличия необходимого типа экстракторов. Однако вышеперечисленные методы экстракции имеют следующие недостатки: необходимость специального экстрактора, выдерживающего давление; ремонта или замены экстрактора, так как под воздействием ультразвука наблюдается быстрое изнашивание швов оборудования; большой площади производственного помещения ввиду крупногабаритных размеров противоточных экстракторов и т.п. Также предлагаемый метод выгоден с точки зрения природы выбранного экстрагента (воды): использование органических растворителей требует применение взрывозащищенных насосов.

Таблица 1. Влияние способа экстракции на выход инулина из корней одуванчика

Способы экстракции	Выход сухого экстракта, % к массе сырья	Выход инулина, % от содержания в сырье	Гидромодуль экстракции
1	16.35	40.24	1 : 18
2	28.28	76.45	1 : 18
3	45.32	96.29	1 : 18
4	44.94	95.42	1 : 34

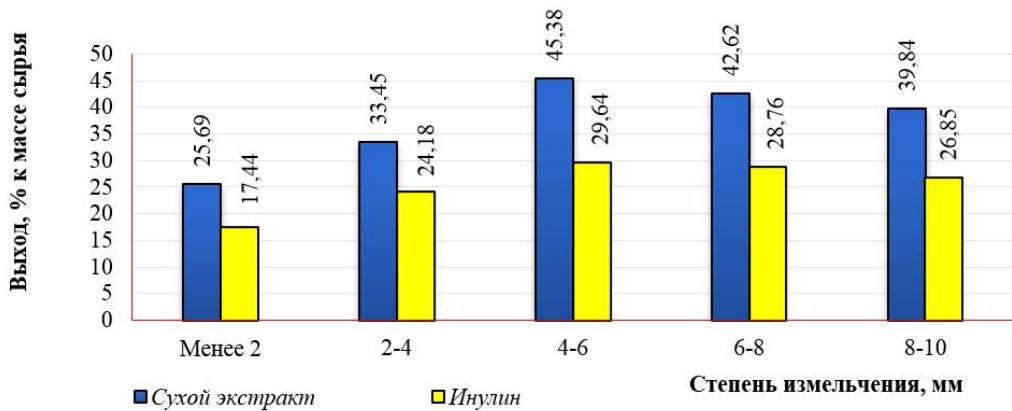
Исследования по подбору оптимальной степени измельчения сырья показали, что при экстракции сырья с размерами менее 2 мм и 2–4 мм циркуляция экстрагента затруднялась за счет уплотнения сырья, что привело к уменьшению выхода сухого экстракта, в частности, инулина. При экстракции крупно измельченного сырья (размер частиц более 8 мм) поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс протекал медленно, что привело к большому расходу растворителя и к снижению выхода сухого экстракта, а также инулина. Таким образом, для экстракции инулина водой из корней одуванчика при температуре 80 °C способом экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента рекомендуем использовать измельченное растительное сырье с размером частиц 4–8 мм (рис.).

Интервал измельченности растительного сырья 4–8 мм четко контролировать в промышленном масштабе трудно. Поэтому измельченное сырье в молотковой мельнице, с установленным ситом с отверстиями 8 мм, фракционировали и установили, что 20% сырья составляют корни с измельченностью менее 2 мм, 10% – более 8 мм, а остальные 75% – сырье с размером 4–8 мм. При проведении повторной экстракции инулина водой из корней одуванчика при температуре 80 °C способом экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента для измельченного сырья в молотковой мельнице установили сито с отверстиями 8 мм. При этом выход сухого экстракта составил 43.57%, а инулина 29.24% к массе сырья (95.5% инулина от содержания в сырье), что является рентабельным для процесса экстракции.

В настоящее время для научного обоснования выбора тех или иных параметров экстрагирования широко используются методы математического планирования эксперимента [31–33]. Учитывая вышеизложенное, для оценки степени влияния гидромодуля экстракции, скорости циркуляции экстрагента, температуры процесса и продолжительности процесса экстракции инулина из корней одуванчика способом макерации с принудительной циркуляцией экстрагента эксперименты оптимизировали, применяя метод математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону [34]. Параметром оптимизации служил выход инулина к массе сырья при первом контакте фаз. Во всех опытах количество сырья и метод выделения были идентичными. На основе априорной информации (в данном случае результатов однофакторных экспериментов) для изучаемых факторов установили основные уровни и интервалы варьирования, приведенные в таблице 2.

Установлены два уровня пяти факторов, т.е. полный факторный эксперимент типа 2⁴. Нами использована дробная реплика 2, реплики от полного факторного эксперимента 2⁴ с применением планирования типа 2⁴⁻¹ с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1X_2$.

Эксперименты проводили на основе плана, приведенного в таблице 3.



Выход сухого экстракта и инулина из корней одуванчика в зависимости от степени измельчения сырья при экстракции водой при температуре 80 °C.

Таблица 2. Факторы и интервалы варьирования

Уровень факторов	Фактор			
	X ₁ гидромодуль экстракции	X ₂ скорость циркуляции экстрагента, л/ч	X ₃ температура процесса, °C	X ₄ продолжительность процесса, ч
Верхний	1 : 5	90	80	5
Средний	1 : 4	80	70	4
Нижний	1 : 3	70	60	3
Интервал варьирования	1	20	10	1

Таблица 3. Матрица планирования экспериментов

№ опыта	Код фактора					Y ₁	Y ₂	Y _{ср.}
	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄ =X ₁ X ₂			
1	+	+	+	-	+	14.42	13.45	13.935
2	+	+	-	-	-	4.30	6.29	5.295
3	+	-	+	-	-	5.84	6.31	6.075
4	+	-	-	-	+	5.53	3.60	4.565
5	+	+	+	+	+	18.12	21.25	19.685
6	+	+	-	+	-	13.74	11.53	12.635
7	+	-	+	+	-	10.82	12.24	11.530
8	+	-	-	+	+	13.70	14.17	13.935

На основе полученных результатов, приведенных в таблице 3, находили коэффициенты регрессии и получили следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 10.9568 + 1.9306 X_1 + 1.8493 X_2 + 3.4893 X_3 + 2.0731 X_4$$

Чтобы убедиться в правильности проведения эксперимента, адекватности полученной модели, провели статистическую обработку полученных данных в последовательности и пользуясь формулами, приведенными в [34, 35] (табл. 4).

Расчет однородности дисперсии проводили по критерию Кохрена. Дисперсия однородна если $G_{\text{эксп}} < G_{\text{кр}}$. Проведенные расчеты показали, что $G_{\text{эксп}}$ равно 0.3802, табличное значение $G_{\text{кр}}=0.6798$ [35]. Следовательно, дисперсия однородна.

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера. В данном случае $F_{\text{эксп}} < F_{\text{таб}}$; $2.0037 < 4.5$; следовательно, модель адекватна.

Продолжая статистический анализ результатов, проверяли значимости факторов. Фактор значим, если абсолютная величина коэффициента регрессии (b_i) больше доверительного интервала (Δb_i). Расчеты показали, что Δb_i равна 1.4276, следовательно, все факторы значимы.

Одной из задач метода математического планирования эксперимента является количественная оценка вклада каждого из выбранных факторов на результат экстракции. По количественному вкладу факторы располагаются в следующем порядке: $X_3 > X_4 > X_1 > X_2$

Таким образом, проведенными исследованиями методом математического планирования эксперимента выявлены оптимальные условия экстракции из сырья, а именно экстракция водой при температуре 80 °C, гидромодуле экстракции 1 : 5, скорости циркуляции экстрагента 90 л/ч, времени экстракции 5 ч.

Изучение динамики экстракции инулина из корней одуванчика показало, что при первом контакте фазовое равновесие фактически достигается через 5 часов, однако выход инулина после 4 часов меняется несущественно. Кроме того, по истечении первого часа при первом контакте фаз выход инулина был низким. Это объясняется тем, что в период первого часа протекает процесс набухания сырья. Необходимое время настаивания при втором контакте фаз составило 2.5 ч, при третьем контакте фаз достигается через 2 ч, при четвертом – 1.5 ч (табл. 5).

Из таблицы 5 также следует, что основная часть инулина извлекается при трех экстракциях и выход составляет 96.5% от содержания в сырье. Таким образом, установлено, что экстракцию инулина водой из корней одуванчика при температуре 80 °C способом экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента необходимо проводить трехкратно. При этом время первой экстракции должно составлять не менее 4 ч, второй и третьей экстракций – по 3 ч.

Таблица 4. Статистический анализ

Параметры	1	2	3	4	5	6	7	8
DY	0.4850	-0.9950	-0.2350	0.9650	-1.5650	1.1050	-0.7100	-0.2350
DY ²	0.2352	0.9900	0.0552	0.9312	2.4492	1.2210	0.5041	0.0552
S _i ²	0.4704	1.9800	0.1104	1.8624	4.8984	2.4420	1.0082	0.1104
Y _{рас}	13.3206	5.4756	5.3131	5.7606	20.2994	12.4544	12.2919	12.7394
DY _i	0.6144	-0.1806	0.7619	-1.1956	-0.6144	0.1806	-0.7619	1.1956
(DY _i) ²	0.3775	0.0326	0.5805	1.4295	0.3775	0.0326	0.5805	1.4295
S _(y) ²	S _{ад} ²		t		S _(bi) ²		S _(bi)	
1.6103	3.2267		3.182		0.20128		0.4486	
							Δb _i	
							1.4276	

Таблица 5. Динамика экстракции инулина из сырья в зависимости от времени

Контакт фаз	Выход инулина по времени, % к массе сырья									
	0.5 ч	1 ч	1.5 ч	2 ч	2.5 ч	3 ч	3.5 ч	4 ч	5 ч	6 ч
1	0.8	0.9	4.68	7.22	11.43	15.25	18.12	19.25	19.37	19.37
2	0.4	1.05	2.28	4.34	7.12	7.12				
3	0.2	0.6	1.28	3.05	3.05					
4	0.1	0.2	0.28	0.28						

Выеоды

1. Для эффективного извлечения инулина из корней одуванчика предложен способ экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента.
2. Для экстракции рекомендовано использовать измельченное растительное сырье с размером частиц 4-8 мм.
3. Методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону определены оптимальные режимы экстракции, а именно экстракция водой при температуре 80 °С, гидромодуле экстракции 1 : 5, скорости циркуляции экстрагента 90 л/ч, времени экстракции 5 ч.
4. Изучена динамика экстракции, по результатам которой предложена трехкратная экстракция инулина из корней одуванчика.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Ташкентского фармацевтического института и Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова. 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. Сербаева Э.Р., Якупова А.Б., Магасумова Ю.Р., Фархутдинова К.А., Ахметова Г.Р., Кулев Б.Р. Инулин: природные источники, особенности метаболизма в растениях и практическое применение // Биомика. 2020. Т. 12, №1. С. 57–79. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5.
2. Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В., Шуленина Ю.С. Перспективы применения инулина в медицинской и фармацевтической практике // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №2. С. 45–46.
3. Zeaiter Z., Regonesi M.E., Cavini S., Labra M., Sello G., Di Gennaro P. Extraction and characterization of inulin-type fructans from artichoke wastes and their effect on the growth of intestinal bacteria associated with health // Biomed Res Int. 2019. Vol. 2019. Article 1083952. DOI: 10.1155/2019/1083952.
4. Le Bastard Q., Chapelet G., Javaudin F., Lepelletier D., Batard E., Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019. Vol. 39. Pp. 403–413. DOI: 10.1007/s10096-019-03721-w.
5. Shoail M., Shehzad A., Omar M., Rakha A., Raza H., Sharif H.R., Shakeel A., Ansari A., Niazi S. Inulin: properties, health benefits and food applications // Carbohydr Polym. 2016. Vol. 147. Pp. 444–454. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.020.
6. Wang L., Yang H., Huang H., Zhang C., Zuo H.X., Xu P., Niu Y.M., Wu S.S. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: results from a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of 33 randomized controlled trials // J Transl Med. 2019. Vol. 17. Article 410. DOI: 10.1186/s12967-019-02159-0.
7. Gao T., Jiao Y., Liu Y., Li T., Wang Z., Wang D. Protective effects of konjac and inulin extracts on type 1 and type 2 diabetes // J. Diabetes Res. 2019. Article 3872182. DOI: 10.1155/2019/3872182.
8. Dobrange E., Peshev D., Loedolff B., Van den Ende W. Fructans as immunomodulatory and antiviral agents: the case of Echinacea // Biomolecules. 2019. Vol. 9(10). Article 615. DOI: 10.3390/biom9100615.
9. Естафьев С.Н., Тигунцева Н.П. Биологически активные вещества одуванчика лекарственного *Taraxacum officinale* Wigg. // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2014. №1(6). С. 18–29.
10. Дьякова Н.А., Мындра А.А., Шушунова Т.Г., Великанова Л.А. Одуванчик лекарственный – перспективный источник инулина // Сборник научных трудов всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2016. Т. 1, №9. С. 388–391.

11. Тигунцева Н.П., Евстафьев С.Н. Сравнительное исследование состава эфирного масла, гексанового и сверхкритического CO₂-экстрактов из корней одуванчика лекарственного // Химия растительного сырья. 2013. №3. С. 113–120.
12. Никитина В.С., Гайнанова Л.Т., Абдуллин М.И., Беспалова А.А. Пектиновые вещества корней лопуха обыкновенного *Arctium lappa* L. и корней одуванчика лекарственного *Taraxacum officiale* Wigg. // Химия растительного сырья. 2012. №2. С. 21–26.
13. Сущенко А.О., Компанцева Е.В. Изучение аминокислотного состава корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg.), произрастающего на Северном Кавказе // Аспирантский вестник Поволжья. 2020. №5-6. С. 184–190.
14. Куркин В.А., Азнагулова А.В. Фитохимическое исследование надземной части одуванчика лекарственного // Химия растительного сырья. 2017. №1. С. 99–105.
15. Дьякова Н.А., Мындра А.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления водорастворимых полисахаридов корнями одуванчика лекарственного // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018. №2. С. 292–297.
16. Лукашов Р.И., Гурина Н.С. Одуванчик лекарственный. Часть 2. Фармакологические свойства // Рецепт. 2019. Т. 22, №2. С. 259–265.
17. Патент №2175239 (РФ). Способ получения инулина и других фруктаносодержащих продуктов из топинамбура и другого инулинсодержащего сырья / Л.А. Аравина, Г.Б. Городецкий. – 27.10.2001.
18. Патент №2548502 (РФ). Способ получения инулина из инулинсодержащего сырья / Т.В. Бархатова, М.Н. Назаренко и др. – 20.04.2015.
19. Патент №2351166 (РФ). Способ получения инулина из одуванчика лекарственного / Е.А. Струпан, О.А. Струпан. 10.04.2009.
20. Akram W., Garud N. Optimization of inulin production process parameters using response surface methodology // *Futur. J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 6. Article 68. DOI: 10.1186/s43094-020-00087-1.
21. Патент №2765494 (РФ). Способ получения инулина из культивируемого растительного сырья / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, Ю.А. Селиванова. 31.01.2022.
22. Патент №2121848 (РФ). Способ получения инулина / И.П. Чепурной, С.М. Кунижев, Э.Н. Швецов, В.Н. Гейко. 20.11.1998.
23. А.с. №1214104А. (СССР). Способ получения инулина / В.В. Зинченко, П.П. Хворост, Н.Ф. Кимисаренко, Н.Е. Воробьев, Г.В. Оболенцева, В.А. Бирюк, В.А. Мдгварели, С. И. Бакай. – 28.08.1986.
24. Hang H., Li Y., Zhao M., Jiang B., Miao M., Mu W., Zhang T. Dry powder preparation of inulin fructotransferase from *Arthrobacter aurescens* SK 8.001 fermented liquor // *Carbohydrate polymers*. 2013. Vol. 95(2). Pp. 654–656. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.02.058.
25. Zhang X., Zhu X., Shi X., Hou Y., Yi Y. Extraction and purification of inulin from *Jerusalem Artichoke* with response surface method and ion exchange resins // *ACS omega*. 2022. Vol. 7. Pp. 12048–12055. DOI: 10.1021/acsomega.2c00302.
26. Гулюк Н.Г., Пучкова Т.С., Пихало Д.М. Хроматографическое разделение углеводов инулинсодержащих сиропов // Достижения науки и техники АПК. 2019. Т. 33, №8. С. 74–78. DOI: 10.24411/0235-2451-2019-10916.
27. ФС.2.5.0086.18. Одуванчика лекарственного корни (*Taraxacum officinale* radices) // Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд. М., 2018. Т. 4. С. 6293–6298.
28. Дьякова Н.А. Экспериментальный подбор оптимальных технологических параметров ультразвуковой экстракции инулина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т. 20, №4. С. 188–193. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.26.
29. Ananina N.A., Andreeva O.A., Mycots L.P. Oganesyan E.T. Standardization of inulin extracted from *Dahlia* single tubers and some physicochemical properties of inulin // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009. Vol. 43. Pp. 157–159. DOI: 10.1007/s11094-009-0261-8.
30. Ergasheva Sh.A., Mamatkhanova M.A., Nabiev A., Karimov A.M., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. Development of the flow chart for obtaining and studying the antihypoxic activity of dry extracts from the aerial part of *Scutellaria adenostegia* herbs // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021. Vol. 55 (6). Pp. 580–584. DOI: 10.1007/s11094-021-02462-5.
31. Кузнецова С.А., Пен Р.З., Кузнецов Б.Н. Оптимизация процесса получения дипропионата бетулина из бересты березы // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 309–316. DOI: 10.14258/jcprm.2021017973.
32. Абдурахманов Б.А., Халилов Р.М., Сотимов Г.Б. Изучение процесса экстракции гиперицина из надземных частей *Hypericum scabrum* и *Hypericum perforatum* // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 299–307. DOI: 10.14258/jcprm.2021018277.
33. Abdurakhmanova N.A., Karieva E.S. Using the Method of Mathematical Planning of the Experiment in the Development of an Optimal Technology for Obtaining Dry Extract from the Chological Collection «Triflos» // *Global Journal of Medical Research*. 2022. Vol. 22, no. 2. Pp. 15–20.
34. Бабин А.В., Ракипов Д.Ф. Организация и математическое планирование эксперимента. Екатеринбург, 2014. С. 85–94.
35. Рузинов Л.П. Статистические методы оптимизации химических процессов. М., 1972. 182 с.

Поступила в редакцию 16 декабря 2022 г.

После переработки 5 сентября 2023 г.

Принята к публикации 9 октября 2023 г.

Nuridullaeva K.N.¹, Karieva E.S.^{1*}, Khalilov R.M.² THE OPTIMIZATION OF THE PROCESS OF INULIN EXTRACTION FROM DANDELION ROOT (*TARAXACUM OFFICINALE* WIGG.)

¹ Tashkent Pharmaceutical Institute, Aibeka st., 45, Tashkent, 100015, Uzbekistan, yosk@mail.ru

² Institute of Chemistry of Plant Substances named after acad. S.Yu. Yunusova Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbeka st., 77, Tashkent, 700170, Uzbekistan

The object of the present research is to select an effective method and optimal conditions for the extraction of inulin from the roots of the Dandelion (*Taraxacum officinale* Wigg.).

There were used 4 methods of extraction and five degrees of grinding of plant raw materials to study the process of inulin extraction from dandelion root. Based on the results of dry extract yield and inulin content (%), extraction with forced circulation of the extractant was chosen as the optimal method, and the recommended degree of grinding of the raw material was 4-8 mm. Afterwards, experiments were optimized using the method of mathematical planning of experiments according to Box-Wilson method to evaluate the degree of influence of the extraction hydromodule, the rate of the extractant circulation, process temperature, and duration of inulin extraction from dandelion roots by maceration with forced circulation. The following optimal extraction modes were established: the extraction agent is purified water, the process temperature is 80 °C, the hydromodule is 1 : 5, the extractant circulation rate is 90 l/h, the extraction time is 5 hours. Based on the results of studies, it is proposed a threefold extraction of inulin from dandelion roots with infusion at the first contact phases – 4 hours, at the second and third - 3 hours each.

The established extraction conditions made it possible to achieve 95.5% extraction of inulin from plant materials.

Keywords: dandelion, *Taraxacum officinale* Wigg., roots, inulin, extraction, optimization, mathematical planning of experiment.

For citing: Nuridullaeva K.N., Karieva E.S., Khalilov R.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2024, no. 2, pp. 374–384. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20240212299.

References

1. Serbayeva E.R., Yakupova A.B., Magasumova Yu.R., Farkhutdinova K.A., Akhmetova G.R., Kuluyev B.R. *Biomika*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 57–79. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5. (in Russ.).
2. Mitrofanova I.Yu., Yanitskaya A.V., Shulenina Yu.S. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 45–46. (in Russ.).
3. Zeaiter Z., Regonesi M.E., Cavini S., Labra M., Sello G., Di Gennaro P. *Biomed Res Int.*, 2019, vol. 2019, article 1083952. DOI: 10.1155/2019/1083952.
4. Le Bastard Q., Chapelet G., Javaudin F., Lepelletier D., Batard E., Montassier E. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 39, pp. 403–413. DOI: 10.1007/s10096-019-03721-w.
5. Shoib M., Shehzad A., Omar M., Rakha A., Raza H., Sharif H.R., Shakeel A., Ansari A., Niazi S. *Carbohydr Polym*, 2016, vol. 147, pp. 444–454. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.020.
6. Wang L., Yang H., Huang H., Zhang C., Zuo H.X., Xu P., Niu Y.M., Wu S.S. *J. Transl. Med.*, 2019, vol. 17, article 410. DOI: 10.1186/s12967-019-02159-0.
7. Gao T., Jiao Y., Liu Y., Li T., Wang Z., Wang D. *J. Diabetes Res.*, 2019, article 3872182. DOI: 10.1155/2019/3872182.
8. Dobrange E., Peshev D., Loedolff B., Van den Ende W. *Biomolecules*, 2019, vol. 9(10), article 615. DOI: 10.3390/biom9100615.
9. Yestafyev S.N., Tiguntseva N.P. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*, 2014, no. 1(6), pp. 18–29. (in Russ.).
10. D'yakova N.A., Myndra A.A., Shushunova T.G., Velikanova L.A. *Sbornik nauchnykh trudov vserossiyskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta otsevodstva i kozovodstva*, 2016, vol. 1, no. 9, pp. 388–391. (in Russ.).
11. Tiguntseva N.P., Yevstafyev S.N. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2013, no. 3, pp. 113–120. (in Russ.).
12. Nikitina V.S., Gaynanova L.T., Abdullin M.I., Bespalova A.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2012, no. 2, pp. 21–26. (in Russ.).
13. Sushchenko A.O., Kompantseva Ye.V. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*, 2020, no. 5-6, pp. 184–190. (in Russ.).
14. Kurkin V.A., Aznagulova A.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2017, no. 1, pp. 99–105. (in Russ.).
15. D'yakova N.A., Myndra A.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2018, no. 2, pp. 292–297. (in Russ.).
16. Lukashov R.I., Gurina N.S. *Retsept*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 259–265. (in Russ.).
17. Patent 2175239 (RU). 27.10.2001. (in Russ.).
18. Patent 2548502 (RU). 20.04.2015. (in Russ.).
19. Patent 2351166 (RU). 10.04.2009. (in Russ.).
20. Akram W., Garud N. *Futur. J. Pharm. Sci.*, 2020, vol. 6, article 68. DOI: 10.1186/s43094-020-00087-1.
21. Patent 2765494 (RU). 31.01.2022. (in Russ.).
22. Patent 2121848 (RU). 20.11.1998. (in Russ.).
23. Patent 1214104A. (USSR). 28.08.1986. (in Russ.).
24. Hang H., Li Y., Zhao M., Jiang B., Miao M., Mu W., Zhang T. *Carbohydrate polymers*, 2013, vol. 95(2), pp. 654–656. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.02.058.

* Corresponding author.

25. Zhang X., Zhu X., Shi X., Hou Y., Yi Y. *ACS omega*, 2022, vol. 7, pp. 12048–12055. DOI: 10.1021/acsomega.2c00302.
26. Gulyuk N.G., Puchkova T.S., Pikhalo D.M. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2019, vol. 33, no. 8, pp. 74–78. DOI: 10.24411/0235-2451-2019-10916. (in Russ.).
27. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIV izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.]. Moscow, 2018, vol. 4, pp. 6293–6298. (in Russ.).
28. D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*, 2021, vol. 20, no. 4, pp. 188–193. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.26. (in Russ.).
29. Ananina N.A., Andreeva O.A., Mycots L.P. Oganesyan E.T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, vol. 43, pp. 157–159. DOI: 10.1007/s11094-009-0261-8.
30. Ergasheva Sh.A., Mamatkhanova M.A., Nabiev A., Karimov A.M., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2021, vol. 55 (6), pp. 580–584. DOI: 10.1007/s11094-021-02462-5.
31. Kuznetsova S.A., Pen R.Z., Kuznetsov B.N. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2021, no. 1, pp. 309–316. DOI: 10.14258/jcprm.2021017973. (in Russ.).
32. Abdurakhmanov B.A., Khalilov R.M., Sotimov G.B. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2021, no. 1, pp. 299–307. DOI: 10.14258/jcprm.2021018277. (in Russ.).
33. Abdurakhmanova N.A., Karieva Y.S. *Global Journal of Medical Research*, 2022, vol. 22, no. 2, pp. 15–20.
34. 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.).
35. Ruzinov L.P. *Statisticheskiye metody optimizatsii khimicheskikh protsessov*. [Statistical methods for optimization of chemical processes]. Moscow, 1972, 182 p. (in Russ.).

Received December 16, 2022

Revised September 5, 2023

Accepted October 9, 2023

Сведения об авторах

Нуридуллаева Камола Негматиллоевна – доктор философии по фармацевтическим наукам (PhD), доцент, knn9.03.1988@mail.ru

Кариеva Ёкут Сайдкаримовна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой, yosk@mail.ru

Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, r.m.khalilov@mail.ru

Information about authors

Nuridullaeva Kamola Negmatilloevna – Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Sciences (PhD), Associate Professor, knn9.03.1988@mail.ru

Karieva Ekut Saidkarimovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, yosk@mail.ru

Khalilov Ravshanjon Muratjanovich – Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher, r.m.khalilov@mail.ru