

**MATHEMATICAL MODELING AND KINETICS OF ECDYSTERONE EXTRACTION FROM
*Rhaponticum carthamoides*****Mamatkhanov A.**Doctor of Technical Sciences, Professor,
Institute of Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan**Odilova S.**student, Branch of D.Mendeleev University of Chemical
Technology of Russia in Tashkent, Uzbekistan**Khajibaev T.**

PhD in Technical Sciences, Institute of Chemistry of Plant Substances

Mamatkhanova M.

Doctor of Technical Sciences, Institute of Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan

Khalilov R.Doctor of Technical Sciences Professor,
Institute of Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan**Sagdullaev Sh.**Doctor of Technical Sciences,
Academic, Institute of Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И КИНЕТИКА ЭКСТРАКЦИИ ЭКДИСТЕРОНА
ИЗ *Rhaponticum carthamoides*****Маматханов А.У.**доктор технических наук, профессор
Институт химии растительных веществ, Узбекистан**Одилова С.Б.**студент, Филиал Российского химико-технологического университета имени Д.И.Менделеева в го-
роде Ташкент, Узбекистан**Хажобаев Т.А.**

PhD по техническим наукам, Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Маматханова Му.А.

доктор технических наук, Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Халилов Р.М.доктор технических наук, профессор,
Институт химии растительных веществ, Узбекистан**Сагдуллаев Ш.Ш.**доктор технических наук, академик,
Институт химии растительных веществ, Узбекистан<https://doi.org/10.5281/zenodo.20082466>**Abstract**

Using a multifactorial mathematical planning method, the optimal conditions for the extraction of ecdysterone from the rhizomes with roots of *Rhaponticum carthamoides* were determined: 80% ethanol, temperature 20 °C, particle size 3 mm (70% passing through a sieve), extractor l/d ratio = 1, and extraction time 6 h. Kinetic analysis showed that fivefold extraction with 80% ethanol provides 95.9% ecdysterone yield, with the required maceration time being 5 h for the first phase contact, 3 h for the second, 2 h for the third, and 1 h for the fourth and fifth phase contacts.

Аннотация

Методом многофакторного математического планирования установлены оптимальные условия экстракции экдистерона из корневищ с корнями *Rhaponticum carthamoides*: экстрагент -80%-ный этиловый спирт, температура 20 °C, степень измельчения 3 мм (70% через сито), l/d экстрактора = 1 и время экстракции 6 ч. Изучение кинетики процесса показало, что пятикратная экстракция 80%-ным этиловым спиртом обеспечивает 95,9 % извлечения экдистерона, при этом необходимое время настаивания при первом контакте фаз составило 5 ч, при втором – 3 ч, при третьем – 2 ч, при четвертом и пятом – 1 ч.

Keywords: *Rhaponticum carthamoides*, rhizomes with roots, ecdysterone, extraction, multifactorial mathematical planning, process kinetics.

Ключевые слова: *Rhaponticum carthamoides*, корневища с корнями, экдистерон, экстракция, многофакторное математическое планирование, кинетика процесса.

Введение

Для экистероидов, в том числе экистерона, не существует универсального метода выделения, применимого для всех видов растительного сырья. Для каждого конкретного сырья разрабатывают наиболее подходящий способ или их сочетание с учётом физических и химических свойств веществ и особенностей сырья.

Для выделения 20-гидроксиэкидизона и 2-дезокси-20-гидроксиэкидизона из *Lagochillus platycalyx* [1] сырьё экстрагировали метанолом, концентрировали, удаляли осадок, водную часть экстрагировали хлороформом, этилацетатом и бутанолом-1. После упаривания растворителей получали фракции, которые разделяли на колонке с силикагелем, элюируя хлороформ-метанол, и выделяли целевые экистероиды.

Авторами [2] из надземной части (н/ч) *Silene linicola* выделено 7 экистероидов, включая экистерон. Сырьё экстрагировали этанолом, концентрировали, затем обрабатывали хлороформом и экстрагировали водный остаток этилацетатом и бутанолом. Этилацетатные и бутанольные фракции хроматографировали на окиси алюминия и силикагеле с последующим элюированием смесью растворителей хлороформ-метанолом, получая экистероиды с низкими выходами.

Установлены следующие условия экстракции экистерона из н/ч *Silene brahuica*: экстрагент — 90%-ный этиловый спирт, размер частиц сырья — не более 5 мм, температура — 20–30 °С, пятикратная экстракция. Для очистки экстракта применяли последовательную жидкостно-жидкостную экстракцию: концентрированный экстракт разбавляли водой, трижды обрабатывали экстракционным бензином для удаления гидрофобных примесей и шестикратно экстрагировали бутанолом для удаления гидрофильных примесей. Для эффективной сушки субстанции «Силекбин» использовали МКЦ в соотношении 1:2 к сухому остатку водного раствора [3, 4]

Из семян *Rhaponticum carthamoides* фитоэкистероиды выделяли метанолом, липофильные вещества удаляли гексаном, и экстрагировали бутанолом, далее колоночной хроматографией выделяли отдельные экистероиды [5]. Аналогично экстракция MeOH и последовательное хлороформ- и бутанольное разделение применялись к *Scutellaria guttata* [6] и *Serratula coronata* [7].

Из н/ч *Ajuga turkestanica* экистерон извлекают 96%-ным этиловым спиртом (размер частиц сырья 2-5 мм, 20-30 °С) пятикратно. Гидрофобные примеси удаляют экстракционным бензином и этилацетатом, экистерон извлекают н-бутанолом, иридоиды осаждают ацетоном. Для хроматографии используют смесь окиси алюминия и силикагеля (1:20) с элюентом пропанол-2-хлороформ (1:3); кристаллизация — из смеси метанол/этилацетат (1:9) [8, 9]

Для экстракции экистерона из н/ч *Silene praemixta* оптимизированы условия: экстрагент — 80%-ный этиловый спирт, размер частиц сырья — 1–5 мм, температура процесса 20–30 °С, пятикратная

экстракция. Гидрофобные и гидрофильные примеси удаляют трёхкратной обработкой дихлорметаном и восьмикратной экстракцией бутанолом с экстракционным бензином (1:1). Субстанцию экистерона очищают хроматографией на оксиде алюминия с последующей кристаллизацией из смеси этанола и ацетона (1:7) при соотношении массы экистероидов к сорбенту 1:15, высота слоя к диаметру колонки 5:1, скорость элюирования 45 л/(м²·ч) [10, 11].

При получении биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья экстракция является ключевым этапом технологии. Растительное сырьё часто содержит несколько соединений с похожей химической структурой, что усложняет процесс выделения. Поэтому важным анализ современных методов экстракции и изучение факторов, влияющих на её эффективность [12].

Экстракция основана на равномерном распределении веществ между твёрдой фазой и растворителем. Растворитель проникает в клетки, растворяет вещества и обеспечивает их переход наружу до установления равновесия. Скорость переноса зависит от трёх этапов: переход из твёрдой фазы в раствор, диффузия и установление фазового равновесия [13]. Для максимального извлечения БАВ изучают влияние времени, температуры и выбора растворителя [14].

Изучение технологических процессов требует трудоёмких экспериментов, поэтому для оптимизации условий используют математическое моделирование и планирование экспериментов (Бокса–Уилсона, Бокса–Бенкена, латинские квадраты 3×3 и 4×4) [15–20].

Цель исследования. Оптимизация процесса экстракции экистерона из корневищ с корням *Rhaponticum carthamoides* с использованием математического планирования методом Бокса–Уилсона.

Объект и методы исследования

Эксперименты проводили использованием сырья — корневищ с корнями *Rhaponticum carthamoides* (леuzeя сафлоровидная) с содержанием экистерона в сырье 0,12%.

Экстракция экистероидов из корневищ с корнями *Rhaponticum carthamoides* была оптимизирована с использованием математического планирования по методу Бокса–Уилсона и проведён статистический анализ, а также изучена динамика процесса согласно методикам, приведённым в литературе [15, 19].

Определение экистерона проводили высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) [8, 10].

Условия хроматографирования: хроматограф с насосом высокого давления, позволяющим создавать градиент концентрации элюента, с УФ-детектором с переменной длиной волны, колонка Zorbax Eclipse XDB-C18 с внутренним диаметром 3 мм, длиной 15 см, размер зерна сорбента 3,5 мкм или аналогичная. Хроматографирование проводится при комнатной температуре. УФ-детектирование

осуществляется при длине волны 247 нм. Подвиж-

ной фазой служит градиент растворителей, который приведен в табл. 1.

Таблица 1

Градиент растворителей

Наименование растворителя	Время, мин					
	0.00	15.00	30.00	35.00	40.00	45.00
Вода	100	95	15	0	0	100
Ацетонитрил	0	5	85	100	100	0

Время анализа - 45 мин.

Скорость потока – 0,5 мл/мин.

Объем нанесения проб - 20 мкл.

Допускается наличие отдельных минорных пиков.

Содержание экдистерона (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C_{\text{эк}} \cdot P_{\text{ст}}}{C_{\text{обр}}}; \quad (1)$$

где: $C_{\text{эк}}$ – концентрация экдистерона в растворе образца, определенное хроматографом, калиброванным по внешнему стандарту, в мг/л;

$C_{\text{обр}}$ – концентрация испытуемого раствора, в мг/л;

$P_{\text{ст}}$ – содержание экдистерона в стандартном образце, в процентах.

Приготовление раствора стандартного образца экдистерона. Около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца экдистерона помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл 50% этилового спирта и растворяют, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (0,4 мг/мл, раствор А).

2,5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят до метки 50% этиловым спиртом (0,04 мг/мл, раствор Б).

Приготовление испытуемого раствора. Около 0,01 г (точная навеска) экдистерона помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл спирта 50% этилового спирта и растворяют, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (0,4 мг/мл, раствор А).

2,5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки 50% этиловым спиртом и перемешивают (0,04 мг/мл, раствор Б).

Проверка пригодности хроматографической

системы. Для проверки пригодности хроматографической системы не менее 5 раз проводят хроматографию РСО экдистерона. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

-эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику на хроматограммах СО экдистерона, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

-степень разделения пиков, рассчитанная для пиков экдистерона на хроматограммах СО, должна быть не менее 1,5.

-относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пика экдистерона, должно быть не более 2%.

Раствор хранят в темном месте, в колбе с притертой пробкой.

Результаты эксперимента и их обсуждение

Оптимизация экспериментальных данных на всех стадиях технологического процесса дает возможность увеличить эффективность научных исследований. Для повышения эффективности в оптимизации и прогнозировании химико-технологических процессов применяли метод математического планирования.

Получив априорную информацию о факторах, влияющих на процесс извлечения экдистерона из сырья, дальнейший поиск оптимальных условий ведения процесса проводили методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону [19]. При этом варьировали следующими факторами: X_1 – время экстрагирования; X_2 – концентрация спирта в экстрагенте; X_3 – степень измельчения сырья; X_4 – температура экстракции; X_5 – l/d (отношение высоты к диаметру экстрактора).

При планировании использовали j реплики от полного факторного эксперимента типа 2^5 . Выбрали уровни факторов и интервалы их варьирования (табл. 2).

Таблица 2

Факторы и интервалы варьирования

Факторы	Единицы измерения	Уровни факторов			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X_1	Час	4	5	6	1
X_2	%	70	80	90	10
X_3	Мм	3	4	5	1
X_4	°C	20	40	60	20
X_5	-	1,0	1,7	2,4	0,7

Параметром оптимизации (Y) выбрали выход экдистерона при первом контакте фаз. Опыты про-

водили в статических условиях в экстракторах емкостью около 7 л, куда загружали по 1 кг сырья. В

табл. 3 приведены матрица планирования эксперимента и полученные результаты.

Таблица 3

Матрица планирования экспериментов и их результаты										
№ опытов	Фактор						Функция отклика			
	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y ₁	Y ₂	Y _{эксп}	Y _{выч}
1.	+	-	-	+	+	-	30,2	30,8	30,5	30,58
2.	+	-	+	-	+	+	25,6	26,1	25,85	25,6
3.	+	+	-	-	+	-	38,4	37,6	38,0	37,94
4.	+	+	+	+	+	+	27,1	27,5	27,3	27,56
5.	+	-	-	-	-	+	25,3	24,6	24,95	25,2
6.	+	-	+	+	-	-	35,8	36,4	36,1	36,02
7.	+	+	-	+	-	+	27,2	27,6	27,4	27,16
8.	+	+	+	-	-	-	43,0	43,6	43,3	43,38

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5; \quad (2)$$

где: $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$ – коэффициенты регрессии, которые вычисляются по формуле:

$$b_i = \frac{\sum_{j=1}^N (X_{ij} \times Y_i)}{N}; \quad (2)$$

где: i – номер опыта (1,2,...8);

j – номер фактора (1,2,3,4,5);

X_{ij} – кодированное значение факторов;

N – число опытов, поставленных в независимых условиях.

$b_0 = 31,68; b_1 = 2,33; b_2 = 1,46; b_3 = -1,35; b_4 = -1,26; b_5 = -5,3.$

Подставляя рассчитанные значения коэффициентов в уравнение 2, получаем:

$$Y = 31,68 + 2,33 X_1 + 1,46 X_2 - 1,35 X_3 - 1,26 X_4 - 5,3 X_5$$

Произвели расчет дисперсии воспроизводимости (табл. 4).

Таблица 4

Статистический анализ								
№ опыта	Функция отклика			ΔY_i	ΔY_i^2	S_i^2	$\Delta Y_i'$	$(\Delta Y_i')^2$
	Y ₁	Y ₂	Y _{ср}					
1	30,2	30,8	30,5	0,3	0,09	0,10	-0,08	0,006
2	25,6	26,1	25,85	0,25	0,063	0,126	0,25	0,06
3	38,4	37,6	38,0	-0,4	0,16	0,32	0,06	0,004
4	27,1	27,5	27,3	0,2	0,04	0,08	-0,26	0,07
5	25,3	24,6	24,95	-0,35	0,123	0,246	-0,25	0,06
6	35,8	36,4	36,1	0,3	0,09	0,18	0,08	0,006
7	27,2	27,6	27,4	0,2	0,04	0,08	0,24	0,058
8	43,0	43,6	43,3	0,3	0,09	0,18	-0,08	0,006
Сумма			253,4			1,312		0,27

Проверяем адекватность дисперсий по критерию Кохрена:

$$G_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2} \leq G_{\text{кр}}; \quad (4)$$

Степень свободы $f_1 = (n-1) = 2-1 = 1; f_2 = m(n-1) = 8(2-1) = 8$

n – число параллельных опытов; m – число опытов

$G_{\text{табл.}} = 0,6798$ [19]; Дисперсии однородны, так как $G_{\text{расч.}} < G_{\text{табл.}}$.

Вычислили дисперсию воспроизводимости по формуле:

$$S_y^2 = \frac{2 \sum_{i=1}^N (Y_{iq} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N S_i^2}{N} = 1,392/8 = 0,174 \quad (5)$$

Рассчитывали дисперсию коэффициента уравнения регрессии:

$$S_{b_i}^2 = 0,174/8 = 0,021 \quad (6)$$

Определили доверительный интервал: $\Delta b_i = \pm t$

S_{b_i} ; где $S_{b_i} = \sqrt{S_{b_i}^2}$;

t – табличное значение критерия Стьюдента. $t = 2,306$ при $f = 8$

$\Delta b_i = \pm 2,306$ ($0,021 = \pm 0,334$); Коэффициенты значимы при $b > \Delta b$

Произвели проверку адекватности модели по критерию Фишера:

$$0,27/2 = 0,135$$

где n – число параллельных опытов в i -й строке матрицы;

$$f = N - (K+1) = 8 - (5+1) = 2$$

K – число коэффициентов модели.

$$F_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{ад}}^2}{S_y^2} = \frac{46,3322}{10,305} = 4,496 \quad F_{\text{таб}} = 4,5$$

для $f_1 = 2, f_2 = 8$.

В данном случае $F_{\text{расч.}} < F_{\text{таб.}}$; $4,496 < 4,5$; следовательно, модель адекватно описывает линейное приближение к оптимуму.

Установили, что основное влияние на процесс экстракции экидистерона из корневищ с корнями

левзеи сафлоровидной оказывают факторы X_1 – время экстракции и X_2 – концентрация спирта в экстрагенте.

Крутое восхождение не проводили, так как в опыте №8 получили выход 43,3%, что вполне приемлемо при первом контакте фаз.

Таким образом, методом математического планирования эксперимента выявили оптимальные условия экстракции экидистерона из сырья при первом контакте фаз, а именно экстракция 80% этиловым спиртом при температуре 20 °С, степени измельчения сырья – 70% прохода через сито с диаметром отверстий 3 мм, при l/d экстрактора = 1 и времени экстракции 6 часов.

При извлечении биологически-активного соединения из растительного сырья, где ему сопутствует большое количество других веществ, целесообразно изучить кинетику его экстракции. Недостаточное время контакта сырья с растворителем уменьшает выход продукта, а чрезмерное увеличение времени контакта приводит к получению экстрактов с большим содержанием сопутствующих веществ, что затрудняет дальнейшие технологические операции. Для определения длительности экстрагирования до достижения фазового равновесия

мы изучили кинетику процесса экстракции экидистерона, для чего анализировали изменение концентрации экидистерона во времени.

Опыты проводили следующим образом: по 1 кг измельченных корневищ с корнями левзеи сафлоровидной загружали в семь экстракторов емкостью по 10 л, в качестве растворителя для извлечения экидистероидов использовали 80% этиловый спирт. Экстракцию проводили при комнатной температуре.

В первом экстракторе (опыт № 1) длительность экстрагирования составила 1 час; во втором экстракторе – 2 часа (опыт № 2); в третьем экстракторе – 3 часа (опыт № 3); четвертом экстракторе – 4 часа (опыт № 4); пятом экстракторе – 5 часов (опыт № 5); шестом экстракторе – 6 часов (опыт № 6); седьмом экстракторе – 7 часов (опыт № 7). По истечении этого времени экстракты сливали, упаривали и определяли содержание экидистерона. Изменение концентрации экидистерона в зависимости от времени настаивания при первом контакте фаз представлено в табл. 5, из которой видно, что время, необходимое для достижения равновесной концентрации при первом контакте фаз, составило 5 часов.

Таблица 5

Выход экидистерона из корневищ с корнями левзеи сафлоровидной в зависимости от времени

Время настаивания, ч	Выход экидистерона, % от содержания в сырье					
	Первый контакт фаз	Второй контакт фаз	Третий контакт фаз	Четвертый контакт фаз	Пятый контакт фаз	Шестой контакт фаз
0,5	13,1	8,2	6,0	4,6	1,8	0,5
1	22,7	14,2	10,8	5,8	3,4	1,4
2	30,9	19,6	15,4	5,8	3,4	1,4
3	37,6	23,2	15,4			
4	43,9	23,2				
5	48,1	23,2				
6	48,1					

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз проводили опыты в следующих условиях: по 1,0 кг измельченного сырья экстрагировали в пяти экстракторах 80% этиловым спиртом в течение 5 часов (время, необходимое для установления фазового равновесия при первом контакте). Экстракты сливали и заливали свежие порции растворителя. Из первого экстрактора экстракт сливали через 0,5 часа (опыт № 8); из второго – через 1 час (опыт № 9); из третьего – через 2 часа (опыт № 10); из четвертого – через 3 часа (опыт № 11); из пятого – через 4 часа (опыт № 12). Затем экстракты сгущали и в остатке определяли содержание экидистерона. Содержание экидистерона в экстрактах в зависимости от времени настаивания при втором контакте фаз приведено в табл. 5, из которой видно, что фазовое равновесие при этом достигается через 3 ч.

Таким же образом исследовали изменение концентрации экидистерона в экстракте при третьем, четвертом, пятом и шестом контактах фаз.

Из результатов, приведенных в табл. 5, видно, что при третьем контакте фаз равновесие достигается через 2 часа, при четвертом и пятом – через 1 час.

Таким образом, необходимое время настаивания при первом контакте фаз 5 часов, при втором контакте фаз 3 часа, при третьем – 2 часа, при четвертом и пятом – 1 час, т.е. здесь показан характер изменения скорости экстракции в зависимости от истощения сырья.

Из табл. 5 также видно, что при пятом и шестом контактах фаз выход экидистерона незначительный. По результатам экспериментов установили, что пятикратная экстракция сырья позволяет извлечь 95,9% экидистерона.

Выводы.

Оптимизацией процесса экстракции с использованием математического планирования по методу Бокса-Уилсона установлено, что наибольшее влияние оказывают время экстракций и концентрация спирта.

Определены оптимальные условия процесса: экстрагент - 80%-ный этанол, температура - 20 °С, размер частиц сырья - 3 мм, $l/d = 1$, пятикратная экстракция. при которой равновесие достигается за 5, 3, 2, 1 и 1 ч для 1-5 контактов соответственно и обеспечивается извлечение до 95,9% экидистерона.

Финансовая поддержка. Данная работа фи-

нансировалась за счет средств базового финансирования Института химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан.

Список литературы:

1. Бойматов И.М., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Экдистероиды растения *Lagochillus platycalyx* // VI Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: тез. докл. – СПб., 2010. – С. 312.
2. Мамадалиева Н.З., Зибарева Л.Н., Саатов З. Фитоэкдистероиды *Silene linicola* // Химия природных соединений. – 2002. – № 3. – С. 225–227.
3. Халилов Р.М., Якубова М.Р. Разработка технологии производства субстанции силекбина на основе экдистероидов надземной части *Silene brahuica* // Химия растительного сырья. – 2021. – № 3. – С. 319–327. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021039119>.
4. Фозилова У.Ж., Маматханов А.У., Анисимов В.В., Маматханова М.А., Халилов Р.М. Усовершенствование процесса экстракции экдистерона из надземной части *Silene brahuica* // Sciences of Europe. – 2025. – № 165. – С. 13–18. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15532655>.
5. Borovikova E.V., Baltaev U.A. Lesterone, a new phytoecdysteroid from the seeds of *Leuzea carthamoides* // Химия природных соединений. – 1999. – № 2. – С. 205–206.
6. Утаева З.Р., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Scutellaria guttata* // Актуальные проблемы химии природных соединений: тез. докл. – Ташкент, 2009. – С. 126.
7. Патов С.А. Выделение и встречный синтез гликозидов, обладающих адаптогенными свойствами: автореф. дис. ... канд. хим. наук. – М., 2006. – 19 с.
8. Маматханов А.У., Хажибаев Т.А., Халилов Р.М. *Ajuga turkestanica* – альтернативный источник для производства экдистена // Химия растительного сырья. – 2022. – № 1. – С. 309–318. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2022019271>.
9. Сыров В.Н., Муталова Д.К., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Хажибаев Т.А. Способ получения суммы экдистероидов из надземной части *Ajuga turkestanica*: патент РУз № IAP 7681. – 2024.
10. Маматханов А.У., Халилов Р.М. Технология получения субстанции экдистена из надземной части *Silene praemixta* // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 6. – С. 38–43. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-6-38-43>.
11. Маматханов А.У., Хажибаев Т.А., Халилов Р.М., Абдуазимов Б.Б., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш. Технологические аспекты экстракции экдистерона из *Silene praemixta*: сравнение методов и оптимизация процесса // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2025. – № 167. – С. 23–29. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17492561>.
12. Букеева А.Б., Кудайбергенова С.Ж. Обзор современных методов выделения биоактивных веществ из растений // Вестник Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилёва. – 2013. – № 2. – С. 192–197.
13. Дусматова Д.Э., Маматханова М.А., Ботиров Р.А., Хажибаев Т.А., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Халилов Р.М. Изучение процесса экстракции сесквитерпеновых лактонов из корней *Inula grandis* // Universum: Химия и биология. – 2019. – № 3 (57). – С. 34–39.
14. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Процесс экстракции суммы флавоноидов из корней *Ammothamnus lehmannii* // Химия и химическая технология. – 2016. – № 1. – С. 70–74.
15. Khajibaev T.A., Khalilov R.M. Extraction of proanthocyanidins from *Quercus robur* bark by maceration method with forced extractant circulation // Scientific-technical journal. – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. 44–50.
16. Анисимов П.Н. Об использовании методики планирования эксперимента в соответствии с трёхуровневыми планами Бокса–Бенкена // Вестник магистратуры. – 2017. – № 2-2 (65). – С. 32–36.
17. 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>.
18. Jalilov U.M., Kambarov K.D., Fayzullaeva N.S., Bekchanov K.K., Karieva E.S. Optimization of composition and development of technology for capsules of dry extract of *Cichorium intybus* L. // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 619–624.
19. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. – М.: Химия, 1978. – 319 с.
20. Муратова Ш.Х., Исмаилова М.Г., Исмаилова П.Л., Халилов Р.М. Разработка технологии получения сухого экстракта из травы *Scutellaria iscan-deri* Juz. // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 4. – С. 37–44.