

PHARMACEUTICAL SCIENCES

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГЕЛЬМИНТНОГО ДЕЙСТВИЯ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ НА ОСНОВЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ *INULA GRANDIS*, *ARTEMISIA ANNUA*, *TANACETUM PSEUDOACHILLEA* И ИХ КОМПОЗИЦИИ ПОД НАЗВАНЕМ «ГЕЛЬМИНТАБС»

Маматханова М.А.

доктор технических наук, Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Исламова Ж.И.

доктор медицинских наук, Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Халилов Р.М.

доктор технических наук, Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Маматханов А.У.

доктор технических наук, профессор,

Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Шамьянов И.Д.

Институт химии растительных веществ, Узбекистан

Муталова Д.К.

доктор философии по техническим наукам,

Институт химии растительных веществ, Узбекистан

DEVELOPMENT OF PRODUCTION TECHNOLOGY AND COMPARATIVE ASSESSMENT ANTHELMINTIC ACTION OF DRY EXTRACTS BASED ON SESQUITERPENE LACTONES *INULA GRANDIS*, *ARTEMISIA ANNUA*, *TANACETUM PSEUDOACHILLEA* AND THEIR COMPOSITIONS UNDER THE NAME "HELMINTHABS"

Mamatkhanova M.

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

Islamova J.

Doctor of Medical Sciences, Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan

Khalilov R.

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

Mamatkhanov A.

Doctor of Technical Sciences, Professor,

Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan

Shamyaynov I.

Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan

Mutalova D.

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

АННОТАЦИЯ

Изучены стадии экстракции сесквитерпеновых лактонов из корневища с корнями *Inula grandis*, надземной части *Artemisia annua* и *Tanacetum pseudoachillea*, установлено, что этиловый спирт с концентрацией более 90% извлекает более 95% лактонов от содержания в сырье. Определены условия очистки кубового остатка водно-спиртового экстракта из исследуемого сырья и извлечения лактонов, заключающиеся в трехкратной экстракции этилацетатом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2:1. Определен оптимальный адсорбент – активированный уголь и его количество для удаления зеленой окраски и осветления водно-спиртовых экстрактов и установлено, что активированный уголь необходимо добавлять в количестве 3% к массе сухого остатка экстракта. Для эффективной сушки лактонов был использован наполнитель. По результатам проведенных экспериментов в качестве оптимального наполнителя выбрана МКЦ в массовом соотношении к сухой массе высушиваемого раствора 1:1. Установлено, что наиболее выраженную антигельминтную активность проявляет композиция сухих экстрактов на основе лактонов из корневища с корнями *I. grandis*, надземной части *T. pseudoachillea* и надземной части *A. annua* в весовом соотношении 1:1:1 под условным названием «Гельминтабс». На основе полученных данных разработана технология получения субстанции препарата «Гельминтабс». Установлено содержание лактонов в субстанции средства «Гельминтабс»: содержание игалана должно быть не менее 13 %, артеаннуина В – не менее 2 %, танахина – не менее 12 %.

ABSTRACT

The stages of extraction of the sesquiterpene lactones from the rhizome with the roots of *Inula grandis*, the

aerial part of *Artemisia annua* and *Tanacetum pseudoachillea* were studied, it was found that ethyl alcohol with a concentration of more than 90% extracts more than 95% of the lactones from the content in the raw material. The purifying conditions of the VAT residue of the aqueous-alcoholic extract from the studied raw materials and extracting of the lactones were determined, which consisted of three times extraction with ethyl acetate in a volumetric ratio of aqueous solution - extractant 2:1. It was determined that the optimal adsorbent is activated carbon and its amount for removing the green colour and lightening of aqueous-alcoholic extracts, and also it has been established that activated carbon must be added in an amount of 3% to the mass of the dry residue of the extract. A filler was used to effectively dry of the lactones. Based on the results of the experiments, MCC was selected as the optimal filler in a mass ratio of 1:1 to the dry mass of the dried solution. It has been established that the most pronounced anthelmintic activity is exhibited by a substance composition of dry extracts based on the lactones from the rhizome with roots of *I. grandis*, the aerial part of *T. pseudoachillea* and *A. annua* in a weight ratio of 1:1:1 under the code name "Helmintabs". Based on the data obtained, a technology for obtaining the substance of the remedy "Helmintabs" has been developed. The lactone content in the substance of the drug "Helmintabs" has been established: the content of igalan should be at least 13%, arteannuin B – at least 2%, tanakhin – at least 12%.

Ключевые слова: *Inula grandis*, *Artemisia annua*, *Tanacetum pseudoachillea*, сесквитерпеновые лактоны, экстракция, очистка, сушка, сухой экстракт, антигельминтное действие.

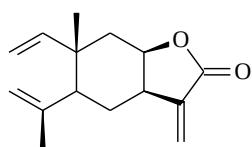
Keywords: *Inula grandis*, *Artemisia annua*, *Tanacetum pseudoachillea*, sesquiterpene lactones, extraction, purification, drying, dry extract, anthelmintic action.

Введение

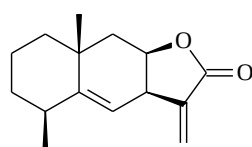
Паразитарные болезни занимают значительное место среди инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ более 16 миллионов смертей в год, а это около трети всех случаев, обусловлено инфекционными и паразитарными заболеваниями. Наиболее часто встречающийся вид паразитов – это паразиты, обитающие в кишечнике. Рост заболеваемости кишечными паразитозами - гельминтозами и протозойными инфекциями является следствием высокого загрязнения окружающей среды яйцами и цистами паразитов в результате сброса сточных вод, возросшей миграции населения, увеличения численности домашних животных в городских квартирах, низкого социально-экономического уровня жизни, недооценки негативного влияния данной группы заболеваний на здоровье человека, приводящей к значительным экономическим поте-

рям [1-3]. В этой связи скрининг растительных соединений на антипаразитарную активность, и создание на их основе лекарственных средств остается актуальным, поскольку они менее ксеногенны для человека по сравнению с синтетическими препаратами и достаточно широко востребованы определенными слоями населения, прежде всего такими, как дети и ослабленные больные. Таки образом, поиск и разработка новых эффективных нетоксичных антигельминтных средств среди различных классов природных соединений представляется чрезвычайно важным.

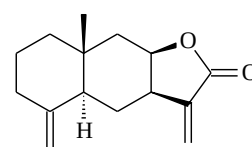
Сумма сесквитерпеновых лактонов из *Inula grandis* L. (девясил большой) содержит сесквитерпеновые лактоны (СЛ) элеманового типа игалан, эвдесманового типа алантолактон и изоалантолактон, обладающие антигельминтной активностью, в молекуле которых имеются реакционноспособные экзометиленовые группы [4, 5].



Игалан

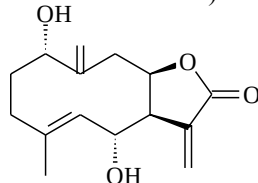


Алантолактон

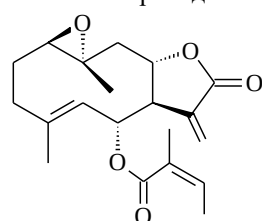


Изоалантолактон

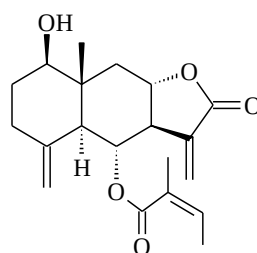
Основными противопаразитарными СЛ *Tanacetum pseudoachillea* C. Winkl (пижма ложнотысячелистниковая) являются ниже приведенные



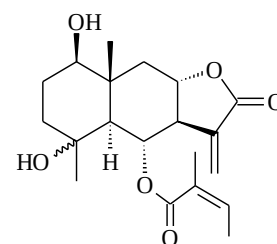
Танахин



Танацин



Тахиллин



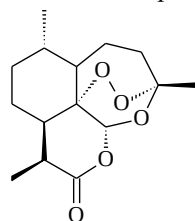
Танапсин

Эти СЛ имеют в своей структуре следующие фармакофорные функциональные фрагменты: α-метиленовый γ-лактонный цикл (2-6); α,β-ненасыщенная кетонная группа сложного эфира (3-5) и

эпоксидная группа (3), благодаря которым они могут присоединять сульфгидрильные группы энзимов при нейтральной рН, тем самым блокируя жиз-

ненно важные ферментные системы паразитирующих организмов [7].

Artemisia annua L. (полынь однолетняя) продуцирует в мажорных количествах СЛ артемизинин и



Артемизинин

Артемизинин обладает уникальной структурой, содержащей пероксидный мостик. Антипаразитарная активность артемизинина обуславливается тем, что пероксидная функция артемизинина активируется железо (II)-гемом, вырабатываемым *in situ* из железо (III)-протопорфирина-IX в присутствии глутатиона с высоким (85%) выходом производных гема, алкилированного в β , в и δ -мезо-положениях С4-центрированным радикалом артемизинина. Этот процесс происходит быстро (сопоставимо с коротким периодом полураспада артемизинина в плазме) с образованием ковалентных гемм-артемизинин-аддуктов. Аккумуляция в *Plasmodium* неполимеризуемых окислительно-восстановительных аддуктов гемм-артемизинина токсично для паразита [12, 13, 15]. Антипаразитарная активность артемизинина обуславливается также тем, что пероксидный мостик расщепляется с образованием атомарного кислорода, который также токсичен для паразитов.

Артемизинин способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер, плаценту и клеточные мембраны. Это свойство особенно важно, так как в отличие от простейших, грибов, вирусов и бактерий, имеющих достаточно нежный покров, многие гельминты, а особенно нематоды, имеют многослойную мышечную кутикулу, которая надежно защищает органы паразита.

Второй сесквитерпеновый лактон артеаннуин В имеет в своей структуре следующие реакционно-способные функциональные группы: эпоксидную, α,β -ненасыщенный γ -лактонный цикл, наличие которых обуславливают его высокую биологическую активность.

Цель исследования

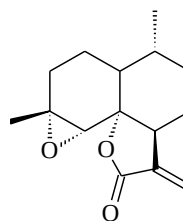
Разработка единой технологии получения сухих экстрактов, содержащих очищенные сесквитерпеновые лактоны из корней с корневищами *Inula grandis*, надземные части (н/ч) *Artemisia annua* и н/ч *Tanacetum pseudoachillea*, сравнение антигельминтного действия полученных экстрактов и композиции на их основе под условным названием «Гельминтабс».

Экспериментальная часть

Во время проведения экспериментов использовали сырье, отвечающее следующим требованиям:

Корни с корневищами *Inula grandis* (далее в тексте подземные части (п/ч)) – содержание ига-

ртеаннуин В, обладающие высокой противопаразитарной активностью [8-14].



Артеаннуин В

лана в пересчете на абсолютно-сухое сырье не менее 2,0%; потеря в массе при высушивании не более 14,0%; золы общей не более 12,0%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 4,0%; побуревших частей растения не более 3,0%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 10,0%; органической примеси (части других неядовитых растений) не более 3,0%; минеральной примеси (земля, песок, камешки) не более 6,0%.

Н/ч *Artemisia annua* – содержание артеаннуина В в пересчете на абсолютно-сухое сырье не менее 0,2%; потеря в массе при высушивании не более 10,0%; золы общей не более 9,0%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 2,0%; побуревших частей растения не более 3,0%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 10,0%; органической примеси (части других неядовитых растений) не более 3,0%; минеральной примеси (земля, песок, камешки) не более 2,0%.

Н/ч *Tanacetum pseudoachillea* (далее в тексте надземные части (н/ч)) – содержание танахина в пересчете на абсолютно-сухое сырье не менее 0,8%; потеря в массе при высушивании не более 10,0%; золы общей не более 9,0%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 2,0%; побуревших частей растения не более 6,0%, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 10,0%; органической примеси (части других неядовитых растений) не более 3,0%; минеральной примеси (земля, песок, камешки) не более 2,0%.

Технологические исследования, такие как подбор селективного растворителя для экстракции лактонов из исследуемых сырья, влияние степени измельчения сырья и температуры на процесс экстракции лактонов в системе твердое – жидкое проводили по следующим методиками [16, 17]:

Подбор селективного растворителя для экстракции в системе твердое – жидкое. Для подбора селективного экстрагента изучили процесс экстракции сырья рядом органических растворителей и их водных смесей. Экстракцию проводили в одинаковых условиях шестикратной экстракцией образцов растительного сырья.

Воздушно-сухое сырье с размерами частиц 2-6 мм по 0,5 кг загружали в экстракторы объемом по 5

л. В экстракторы заливали органические растворители и их водные смеси. Все растворители заливали до образования «зеркала» над поверхностью сырья. Экстракцию проводили шестикратно при комнатной температуре, производя слив через каждые 8 ч. Объединенные экстракты из каждого экстрактора анализировали.

Влияние степени измельчения сырья на процесс экстракции в системе твердое – жидкое. Для установления оптимальной степени измельчения сырья измельчали и просеивали через сито с различными диаметрами отверстий. Из каждой партии брали по 0,5 кг сырья и загружали в экстракторы следующим образом: в первый экстрактор – измельченное сырье с размером частиц менее 2 мм, во второй – 2-4 мм, в третий – 4-6 мм, в четвертый – 6-8 мм и в пятый экстрактор – более 8 мм. Экстракцию проводили шестикратно 90%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре, производя слив через каждые 8 ч. Объединенные экстракты из каждого экстрактора упаривали и анализировали.

Влияние температуры на процесс экстракции в системе твердое – жидкое. Сырье измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 6 мм. Затем измельченное сырье по 0,5 кг загружали в четыре колбы, заливали 90%-ный этиловый спирт до образования «зеркала». Экстракцию в первой колбе проводили при температуре 20-30 °С, экстракцию во второй колбе – при 30-40 °С, в третьей – при 40-50 °С, в четвертой – при 50-60 °С, в пятой – при 50-60 °С. Экстракцию проводили шестикратно, объединенные экстракты из каждого экстрактора анализировали.

Температурный режим регулировали в водяном термостате (марки ГТЖ-0-03 производства России).

Динамику извлечения лактонов из растительного сырья методом экстракции в системе твердое – жидкое изучали по методике [16, 18]. По 0,5 кг измельченного сырья загружали в семь экстракторов ёмкостью по 5 л, заливали 90 %-ный этиловый спирт до образования «зеркала». Экстракцию проводили при комнатной температуре.

Сливы производили последовательно с интервалом в 1 час. Так, в первом экстракторе длительность экстракции составила 1 час, во втором – 2 часа, в третьем экстракторе – 3 часа, четвертом – 4 часа, пятом – 5 часов, шестом – 6 часов, седьмом – 7 часов.

По истечении времени экстракты сливали и определяли выход лактонов. Анализируя результаты, установили фазовое равновесие в зависимости от времени настаивания при первом контакте.

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз проводили опыты в следующих условиях: по 0,5 кг измельченного сырья экстрагировали в шести экстракторах тем же растворителем в течение времени, установленном для первого контакта фаз. Экстракты сливали и заливали свежие порции экстрагента. Через каждый 1 час сливали извлечение из соответствующего экстрактора и определяли выход изучаемых веществ. Ана-

лизируя результаты, определяли фазовое равновесие в зависимости от времени настаивания при втором контакте.

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

Изучение оптимальных условий извлечения основных или сопутствующих веществ из водно-спиртового раствора методом экстракции в системе жидкое – жидкое проводили по методике [16, 18]. Полученные спиртовые экстракты упаривали в роторном испарителе при температуре 70-80 °С и вакууме (-0,6...-0,4 кгс/см²) до 0,2л, добавляли воду в объемном соотношении 1:1. Водные растворы при одинаковых условиях обрабатывали органическими растворителями, несмешивающимися с водой, и их смесями в различных объемных соотношениях минимум пять раз по 200 мл. Извлечения из каждого реактора объединяли, сгущали и анализировали выход сопутствующих и основных веществ.

Динамику извлечения основного или сопутствующих веществ из водно-спиртового раствора методом экстракции в системе жидкое – жидкое определяли по следующей методике. Полученные спиртовые экстракты объединяли и упаривали в роторном испарителе при температуре 70-80 °С и вакууме (-0,6...-0,4 кгс/см²) до 0,2л, добавляли воду в соотношении 1:1. Водный раствор обрабатывали этилацетатом, многократно по 200 мл. В каждом сливе экстракта анализировали выход сопутствующих и основных веществ.

Для изучения процесса сушки полученные очищенные лактоны (очищенный водно-спиртовый раствор) смешивали с наполнителем, в качестве которого использовали МКЦ. Количество МКЦ подбирали в ходе экспериментов. Полученную густую смесь сушили в сушильном шкафу при температуре 80±5 °С. Высушенную массу измельчали, просеивали и анализировали [16, 19].

Определение эффективности антигельминтного действия полученных сухих экстрактов, содержащих СЛ из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. annua* и их механическую смесь в соотношении 1:1:1 (Гельминтабс) было проведено на экспериментальной модели гименолепидоза, которая была получена путем заражения мышей-самцов, массой 18-20 г яйцами *Hymenolepis nana* (по 200 инвазионных яиц внутрь на одну мышь). Исследуемые дозы изучаемых препаратов вводились per os атравматическим зондом в течение пяти дней (один раз в сутки), начиная с 10 дня после заражения. На 15-й день после заражения инвазионными яйцами карликового цепня животных забивали методом мгновенной декапитации под легким ингаляционным наркозом согласно требованию «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных». Извлекали отрезок тонкой кишки длиной 10 см, вскрывали в дехлорированной воде и производили подсчет цестод, прикрепившихся к стенке тонкого кишечника. Эффективность препаратов определяли расчетом среднего количества обнаруженных цестод и интенсивности [20, 21].

Результаты и их обсуждение

Субстанция антигельминтного действия гелминтабс представляет собой очищенную сумму СЛ, полученную из трех видов растительного сырья, таких как корневища и корни *Inula grandis*, н/ч *Artemisia annua* и *Tanacetum pseudoachillea* семейства сложноцветных – *Asteraceae*.

На первом этапе эксперименты проводили по установлению оптимальных условий экстракции СЛ из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. annua*, на основании результатов выбрали этиловый спирт с концентрацией выше 90% (рис. 1).

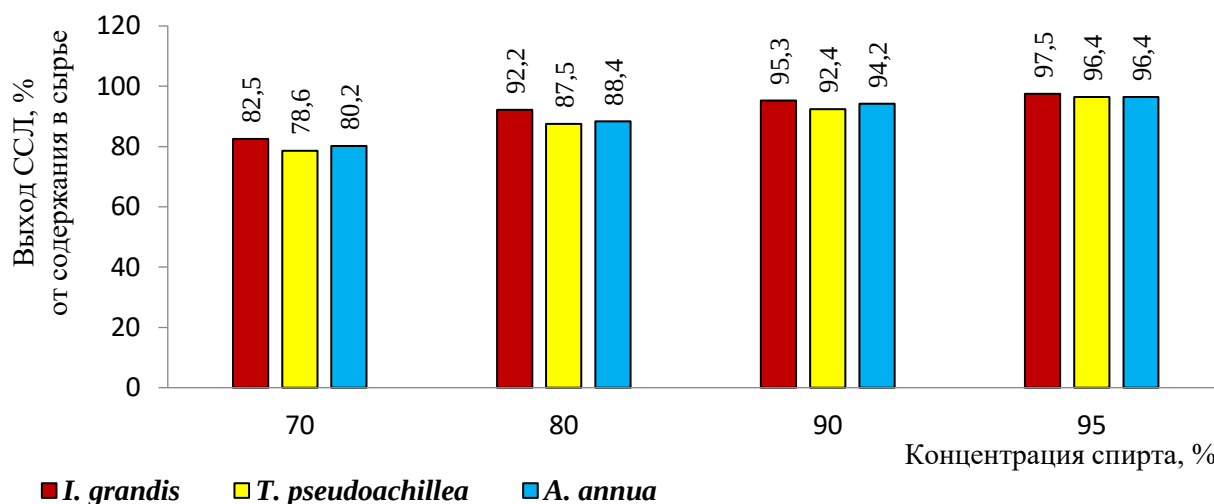


Рис. 1. Влияние концентрации этилового спирта на выход ССЛ

Установили, что при экстракции изучаемого сырья с размерами частиц не более 6 мм можно извлечь СЛ с выходом более 97% от содержания в сырье (рис. 2).

Продолжая исследование, изучаемое сырье измельчали в двух видах мельниц с ситами с разме-

ром отверстий 6 мм и просеивали через сито с размерами отверстий 2 и 6 мм. Установили, что степень измельчения сырья с размерами частиц 2-6 мм в обоих рассмотренных мельницах составило 85%, что считается приемлемым для промышленного масштаба.

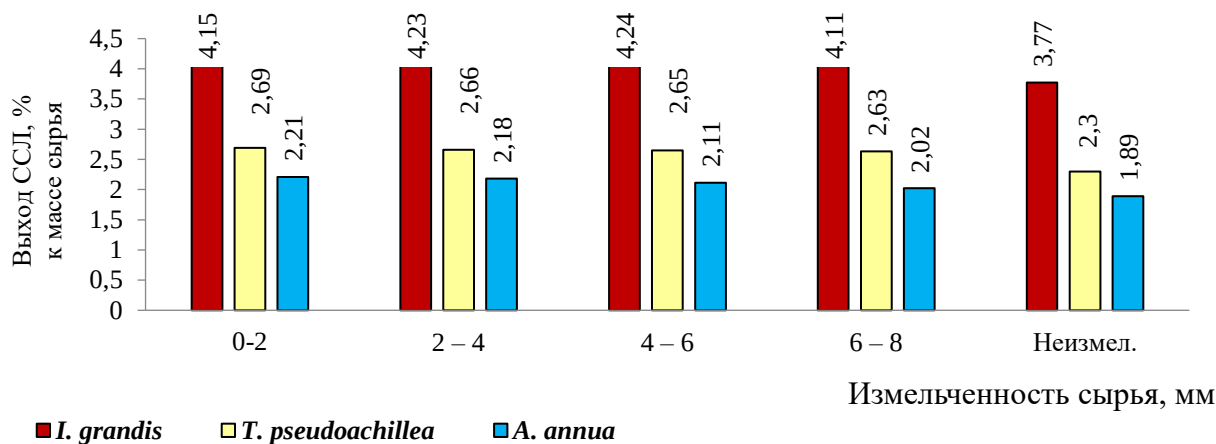


Рис. 2. Влияние степени измельченности сырья на выход ССЛ

На основе полученных результатов установили, что с повышением температуры процесс экстракции значительно интенсифицируется. При этом выход экстрактивных веществ увеличи-

вается, однако выход СЛ повышается незначительно. Исходя из этого, процесс экстракции сырья целесообразно вести при комнатной температуре 20-30 °С (рис. 3).

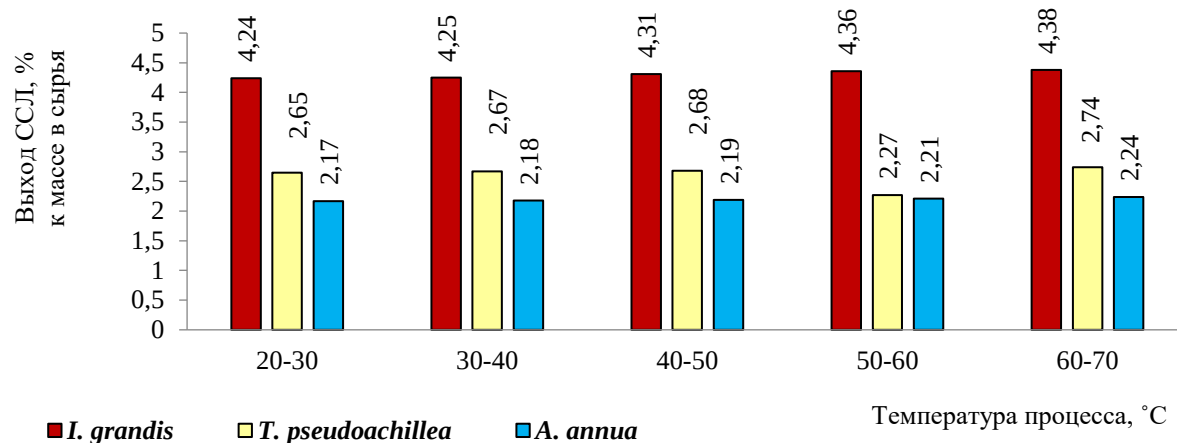


Рис. 3. Влияние температуры на процесс экстракции ССЛ

Проведенными исследованиями методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону выявили оптимальные условия экстракции сырья, а именно экстракция этиловым спиртом с концентрацией 96 %, гидромодулем 1:5, при температуре 60 °С, степени измельченности сырья 2 мм и времени экстракции 8 часов. Оптимизация процесса экстракции привела к увеличению выхода СЛ на 7-9%

Изучение динамики экстракции СЛ из сырья показало, что экстракцию необходимо проводить трехкратно, при этом время, необходимое для первого контакта фаз составило 6 часов, второго – 4 часа и третьего - 2 часа, что дает возможность выделить СЛ с выходом не менее 96% от содержания в сырье.

Результаты экспериментов показали, что для практически полного извлечения СЛ из кубового остатка необходимо не менее трех экстракций хлороформом или этилацетатом. На этой стадии извлекли 99,1% СЛ от содержания в сгущенном экстракте. Однако учитывая отрицательные свойства хлороформа, для извлечения СЛ из сгущенного экстракта нами выбран этилацетат.

В этилацетатных экстрактах помимо СЛ содержатся сопутствующие вещества, придающие зеленую, а также темную окраску, для удаления которых сгущенный этилацетатный экстракт растворяли 70%-ным этиловым спиртом. Затем в полученный раствор добавляли активированный уголь в соотношении 3% к сухому остатку и оставляли на 24 ч. По истечении времени смесь фильтровали. Фильтраты (растворы СЛ) смешивали с наполнителем, в качестве которого использовали МКЦ. Установили, что при сушке СЛ с добавлением МКЦ в соотношении МКЦ – сухая масса раствора СЛ 1:1, полученные образцы будут легко измельчаемыми.

Далее проводили сравнительную антигельминтную активность сухих экстрактов, содержащих суммы лактонов из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. annua*, полученных в вышеустановленных условиях и их механической смеси в соотношении 1:1:1 (Гельминтабс). В качестве референс-препарата использовали комбинированное растительное средство «Антигельминт» (производства ООО «Novatio UK group», Узбекистан), в состав которого входит пижма обыкновенная, девясил высокий, кассия остролистная (табл. 1).

Таблица 1
Влияние пятикратного введения изучаемых субстанций на жизнеспособность *Hymenolepis nana* (M±m; n=6-8)

Условия эксперимента,	Доза мг/кг	Кол-во обнаруженных паразитов после лечения, экз.	p (к контролю)	Интенс-эффективность, %
Контроль	-	22,0±0,93	-	-
Антигельминт	500	8,3±0,21	<0,001	62,2
Сухой экстракт из п/ч <i>I. grandis</i>	30	5,7±0,78*	<0,001	74,1
Сухой экстракт из н/ч из <i>T. pseudoachillea</i>	30	5,2±0,70*	<0,001	76,4
Сухой экстракт из н/ч из <i>A. annua</i>	30	2,5±0,34*	<0,001	88,6
Субстанция Гельминтабс	30	1,0±0,14*	<0,001	95,5
Примечание: *- достоверность различия между соответствующими показателями групп сравнения (p<0,05)				

Как видно из табл. 1 по антигельминтной активности все сухие экстракты из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. Annua*, полученных в выше

установленных условиях, превосходят референс-препарат Антигельминт. Антигельминтная активность сухих экстрактов из п/ч *I. grandis* и н/ч из *T.*

pseudoachillea почти одинаковы, активность сухого экстракта из н/ч *A. annua* превосходит. Из таблицы также видно, что комбинирование образцов сухих экстрактов привело к повышению фармакологической активности. Таким образом, наиболее выраженную антигельминтную активность проявила субстанция -композиция сухих экстрактов на основе СЛ из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. annua* в весовом соотношении 1:1:1 под условным названием «Гельминтабс».

Установили, что для получения гомогенной массы субстанции гельминтабс сухие экстракты из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea* и *A. annua* необходимо измельчать и просеивать через сито с размером отверстий 0,5 мм и перемешать их в мешалке в течение не менее 10 мин.

На основе полученных данных разработана технология получения субстанции препарата «Гельминтабс».

Через верхний люк экстрактора вручную загружают 10,0 кг измельченного сырья (п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea*, н/ч *A. annua*). В экстрактор загружают 90-96% этилового спирта и экстрагируют в течение 6 часов. По истечении времени настаивания экстракт сливают через нижний кран экстрактора. В экстрактор заливают новую порцию 90-96% этилового спирта и проводят вторую, третью и четвертую экстракции аналогично первой экстракции. Экстракты объединяют, фильтруют и порциями подают в вакуум-выпарной аппарат, где отгоняют спирт при температуре не выше 60 °С до полного удаления спирта из раствора. Водный концентрат из вакуум-выпарного аппарата сливают в смеситель, разбавляют водой в соотношении 1:1 и туда же из мерника подают равное количество (по объему) этилацетата. Массу тщательно перемешивают и оставляют на 30 минут для расслаивания фаз. Водный слой отделяют, промывают еще 3 раза тем же растворителем (в соотношении 1:0,5). Полученные этилацетатные извлечения объединяют и направляют в вакуум-выпарной аппарат, где сгущают до густой массы при температуре 50-60 °С и вакууме 0,04 - 0,08 Мпа (0,4 – 0,8 кгс/см²). Густую массу растворяют 70%-ным этиловым спиртом. Затем в полученный спиртовый раствор добавляют активированный уголь в соотношении 3% к сухому остатку и оставляют на 24 ч при перемешивании. По истечении времени смесь фильтруют. Очищенный спиртовый раствор СЛ тщательно перемешивают с МКЦ до получения однородной массы. Влажную массу сушат в вакуумной сушилке при температуре 70 °С, вакууме – 0,8 - 0,9 кгс/см² до полного удаления влаги.

Для получения комплексной субстанции гельминтабс высушенные массы СЛ из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea*, н/ч *A. annua* измельчают на мельнице до прохода через сито с отверстиями 0,25 мм, смешивают между собой в весовом соотношении 1:1:1 и перемешивают в мешалке в течение не менее 10 мин.

Разработанную технологию апробировали получением 5 серий сухих экстрактов из п/ч *I. grandis*, н/ч *T. pseudoachillea*, н/ч *A. annua* и комбинированной субстанции «Гелминтабс».

Установлено содержание СЛ в субстанции гельминтабс: содержание игалана должно быть не менее 13 %, артеаннуина В – не менее 2 %, танахина – не менее 12 %.

Разработана технологическая инструкция по производству субстанции «Гельминтабс» (ТИ 03535440-038:2020).

На основе полученных результатов разработан и утвержден стандарт организации на «Гельминтабс» (Ts 03535440-038:2020).

Литература

1. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях // Новости медицины и фармации. - 2005. № 20-22. С. 8.
2. Онищенко Г.Г. Заболеваемость паразитарными болезнями в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации. // Медицинская паразитология. 2002. №4. С.3-10.
3. Сергиев В. П., Пальцев М. А. Физиология паразитизма и проблема биологической безопасности. М.: Медицина, 2008. 144 с.
4. Никонова Л.П., Никонов Г.К. Игалан – новый сесквитерпеновый лактон *Inula grandis* // Химия природных соединений. 1970. № 5. С. 508-512.
5. Dusmatova D.E., Terent'eva E.O., Bobakulov Kh.M., Mukhamatkhanova R.F., Tsai T.A., Tashkhodzhaev B., Sham'yanov I.D., Azimova Sh.S., Abdullaev N.D. Nonpolar Constituents of *Inula grandis* Roots. Cytotoxic Activity of Igalan // Chemistry of Natural Compounds. 2019. V. 55 (3). P. 571-574.
6. Islamova J.I., Anti-Parasitic Activity of Sesquiterpene Lactones *Tanacetum Pseudoachillea* // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020. V. 10. No. 7. P. 522-524.
7. Семенов А.А., Карцев В.Г. Биологическая активность природных соединений. // Москва: ICSPF, 2012. 514 с.
8. Takenaka Y., Seki S., Nishi T., Tanahashi T. Two new sesquiterpenes from *Artemisia annua* L. // Journal of natural medicines. 2020. V. 74. P. 811–818.
9. Li H.B., Yu Y., Wang Z.Z., Yang J., Xiao W., Yao X.S. Two new sesquiterpenoids from *Artemisia annua*. // Magnetic resonance in chemistry. 2015. V. 53. P. 244–247.
10. Van-Herpen T.W., Cankar K., Nogueira M., Bosch D., Bouwmeester H.J., Beekwilder J. Nicotiana benthamiana as a production platform for artemisinin precursors // PLoS One. 2010. V. 5(12): e14222. P. 1-11.
11. Chang Z. The discovery of Qinghaosu (artemisinin) as an effective anti-malaria drug: A unique China story // Sci China Life Sci. 2016. V.59, No 1. P. 81–88.
12. Исламова Ж.И., Мухаматханова Р.Ф., Дусмагова Д.Э., Шамьянов И.Д., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. Лактоны *Artemisia annua* как перспективные антигельминтные средства // Доклады Академии Наук РУз. 2017. №5. С. 78–81.
13. Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. Об антигельминтных свойствах сесквитерпеновых лактонов // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. №4. С.

11-14.

14. Мухаматханова Р.Ф., Узбеков В.В., Муталова Д.К., Маматханова М.А., Шамьянов И.Д., Халилов Р.М. Количественное определение лактона артеаннуина В методом ВЭЖХ в траве *Artemisia annua* // Химия растительного сырья. 2021. №3. С. 163–170.

15. Klonis N., Crespo-Ortiz M.P., Bottova I., Abu-Bakar N., Kenny S., Rosenthal P.J., Tilley L. Artemisinin activity against *Plasmodium falciparum* requires hemoglobin uptake and digestion // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011. V. 108(28). P. 11405-11410.

16. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Разработка технологии получения субстанции тенэстрола эстрогенного действия из надземной части *Ferula Tenuisecta* // Химия растительного сырья. 2019. №1. С. 269–276.

17. Абдурахманов Б.А., Халилов Р.М., Сотимов Г.Б. Изучение процесса экстракции гиперидина из надземных частей *Hypericum scabrum* и

Hypericum perforatum // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 299–307.

18. Маматханов А.У., Хажибаев Т.А., Халилов Р.М. *Ajuga turkestanica* альтернативный источник для производства экдистена // Химия растительного сырья. 2022. №1. С. 309–318.

19. 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.

20. Р.У. Хабриев (ред.), Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва: Медицина. 2005, С. 593, 621-622, 626-628.

21. Маматханова М.А., Исламова Ж.И., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Технология производства антигельминтного средства из корней *Ammothamnus Lehmannii* // Химико фармацевтический журнал. –2020, –Том 54, –№9, – С.37-42.