



Оригинальная статья / Research article

Разработка оптимальной технологии сушки лекарственного растительного сырья из полыни осенней (*Artemisia serotina* Bunge) на основе сравнительного анализа

А. Кадырбай¹, З. Б. Сакипова¹, Н. А. Криштанова³, Л. Н. Ибрагимова¹,
М. Б. Ибраева¹✉, А. Е. Сакипов¹, Э. Н. Бекболатова², Ч. Ридванов²,
О. В. Сермухамедова^{1,4}, Е. Адилбек¹, Т. Е. Сейдуали¹, А. Х. Анартаева¹, А. Ю. Казим²

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова (КазНМУ), 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе Би, д. 88, к. 4

² ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм», 040703, Республика Казахстан, Алматинская область, Илийский район, с. Мухаметжан Туймебаев

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

⁴ ТОО «Фитолеум», 040400, Республика Казахстан, г. Есик, ул. Маметова, д. 25

✉ Контактное лицо: Ибраева Мариям Булатовна. E-mail: ibraevamb2001@gmail.com

ORCID: А. Кадырбай – <https://orcid.org/0000-0002-5288-6742>; З. Б. Сакипова – <https://orcid.org/0000-0003-4477-4051>;

Н. А. Криштанова – <https://orcid.org/0000-0002-4761-2077>; Л. Н. Ибрагимова – <https://orcid.org/0000-0002-8381-5330>;

М. Б. Ибраева – <https://orcid.org/0000-0003-1916-8084>; А. Е. Сакипов – <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>;

Э. Н. Бекболатова – <https://orcid.org/0000-0003-4695-1947>; Ч. Ридванов – <https://orcid.org/0009-0003-3689-1757>;

О. В. Сермухамедова – <https://orcid.org/0000-0002-0179-1858>; Е. Адилбек – <https://orcid.org/0009-0003-3386-6978>;

Т. Е. Сейдуали – <https://orcid.org/0009-0003-9991-2236>; А. Х. Анартаева – <https://orcid.org/0009-0002-0929-8002>; А. Ю. Казим – <https://orcid.org/0009-0003-9795-4774>.

Статья поступила: 19.09.2023

Статья принята в печать: 19.10.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Выбор оптимального способа сушки ЛРС является важным аспектом получения растительного сырья фармакопейного качества. На площадке фармацевтического предприятия ТОО «Fitoleum» (г. Есик, Казахстан) проведена разработка технологии получения растительной фармацевтической субстанции из травы полыни осенней (*Artemisia serotina* Bunge), в рамках которой изучены различные способы сушки с применением ИК-излучения, конвективной сушки и теневой сушки в естественных условиях. Параллельно с экспериментальным подходом реализован способ моделирования условий сушки. Разработка технологии получения растительных фармацевтических субстанций реализуется с применением концепции «Quality by Design», одним из принципов которой является моделирование экспериментов (Design of experiments, DoE). Преимущество моделирования при изучении процессов заключается в том, что данная методика позволяет одновременно анализировать несколько входных параметров и их влияние на показатели качества, при этом значительно сокращая количество экспериментов.

Цель. Выбор оптимального способа сушки травы полыни осенней для дальнейшего получения растительного лекарственного препарата или РФС.

Материалы и методы. В процессе эксперимента было использовано следующее оборудование: ручной комбайн для сбора растений, поддоны или стеллажи с сетчатым дном, инфракрасные подложки, конвективный сушильный шкаф, стеллажи с поддонами под навесом в естественных условиях, траворезка, вибросита. Также исследование проведено в соответствии с принципами концепции «Quality by Design» с применением программы Minitab Statistical Software 21, с использованием статистического инструмента – моделирование экспериментов (Design of experiments, DoE).

Результаты и обсуждение. Результаты исследований различных методов сушки показали, что наиболее оптимальной является сушка ИК-излучением, которая позволяет сохранить содержание ЭМ (основной группы БАВ) на оптимальном уровне – около 1,7 % при влажности сырья не более 13 %. Данные, полученные при моделировании эксперимента в программе Minitab, были сопоставимы с результатами классической схемы эксперимента. Установлен оптимальный метод и технологические параметры сушки травы полыни осенней: применение ИК-излучения, температура – 35–45 °С и время сушки – 14–17 ч. Получены сопоставимые данные по исследуемым технологическим параметрам трех последовательно произведенных серий, и подтверждена валидность технологического процесса сушки травы полыни осенней.

Заключение. Проведен сравнительный анализ методов сушки ЛРС травы полыни осенней (*Artemisia serotina* Bunge): ИК-излучения, конвективной и теневой сушки в естественных условиях. Установлено, что максимальное содержание ЭМ (как основной группы БАВ) в сырье наблюдается при использовании сушки методом ИК-излучения при температуре 35–45 °С в течение 14–17 ч. При этом остаточная влажность ЛРС составляет не более 13 %, что соответствует фармакопейным требованиям. Проведенные исследования прогнозирования оптимальных параметров сушки при помощи программы Minitab Statistical Software 21 показали сопоставимость с результатами эксперимента. На основании полученных результатов предложен оптимальный метод сушки травы полыни осенней для применения в производстве и получения ЛРС фармакопейного качества.

Ключевые слова: полынь осенняя (*Artemisia serotina* Bunge), растительная фармацевтическая субстанция, сушка растительного сырья, моделирование экспериментов, Minitab

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

© Кадырбай А., Сакипова З. Б., Криштанова Н. А., Ибрагимова Л. Н., Ибраева М. Б., Сакипов А. Е., Бекболатова Э. Н., Ридванов Ч., Сермухамедова О. В., Адилбек Е., Сейдуали Т. Е., Анартаева А. Х., Казим А. Ю., 2023

© Kadyrbay A., Sakipova Z. B., Krishtanova N. A., Ibragimova L. N., Ibrayeva M. B., Sakipov A. E., Bekbolatova E. N., Ridvanov Ch., Sermukhamedova O. V., Adilbek Y., Seiduali T. Y., Anartayeva A. K., Kazim A. U., 2023

Вклад авторов. А. Кадырбай принадлежит концепция и дизайн работы. М. Б. Ибраева, А. Е. Сакипов и О. В. Сermухамедова осуществили основные этапы исследования. Е. Адилбек, А. Ю. Казим и Т. Е. Сейдуали проводили обработку экспериментальных данных. Ч. Ридванов и Э. Н. Бекболатова проводили идентификацию растительного сырья. Все авторы участвовали в написании текста статьи и в обсуждении результатов.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Кадырбай А., Сакипова З. Б., Криштанова Н. А., Ибрагимова Л. Н., Ибраева М. Б., Сакипов А. Е., Бекболатова Э. Н., Ридванов Ч., Сermухамедова О. В., Адилбек Е., Сейдуали Т. Е., Анартаева А. Х., Казим А. Ю. Разработка оптимальной технологии сушки лекарственного растительного сырья из полыни осенней (*Artemisia serotina* Bunge) на основе сравнительного анализа. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):80–90. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1578>

Development of Optimal Technology for Drying Herbal Medicinal Raw Materials from Autumn Wormwood (*Artemisia serotina* Bunge) Based on Comparative Analysis

Arshyn Kadyrbay¹, Zuriyadda B. Sakipova¹, Nadezhda A. Krishtanova³, Liliya N. Ibragimova¹, Mariyam B. Ibrayeva¹✉, Asanali E. Sakipov¹, Elmira N. Bekbolatova², Chakho Ridvanov², Olga V. Sermukhamedova^{1,4}, Yernur Adilbek¹, Temirlan Y. Seiduali¹, Akida K. Anartayeva¹, Aidyam U. Kazim²

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University. 88/4, Tole Bi str., Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan

² LLP "Abdi Ibrahim Global Farm". Mukhametzhon Tuimebaev village, Ili district, Almaty region, 040703, Republic of Kazakhstan

³ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

⁴ LLP "Fitoleum". 25, Mametova str., Esik, 040400, Republic of Kazakhstan

✉ **Corresponding author:** Mariyam B. Ibrayeva. **E-mail:** ibraevamb2001@gmail.com

ORCID: Arshyn Kadyrbay – <https://orcid.org/0000-0002-5288-6742>; Zuriyadda B. Sakipova – <https://orcid.org/0000-0003-4477-4051>; Nadezhda A. Krishtanova – <https://orcid.org/0000-0002-4761-2077>; Liliya N. Ibragimova – <https://orcid.org/0000-0002-8381-5330>; Mariyam B. Ibrayeva – <https://orcid.org/0000-0003-1916-8084>; Asanali E. Sakipov – <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>; Elmira N. Bekbolatova – <https://orcid.org/0000-0003-4695-1947>; Chakho Ridvanov – <https://orcid.org/0009-0003-3689-1757>; Olga V. Sermukhamedova – <https://orcid.org/0000-0002-0179-1858>; Yernur Adilbek – <https://orcid.org/0009-0003-3386-6978>; Temirlan Y. Seiduali – <https://orcid.org/0009-0003-9991-2236>; Akida K. Anartayeva – <https://orcid.org/0009-0002-0929-8002>; Aidyam U. Kazim – <https://orcid.org/0009-0003-9795-4774>.

Received: 19.09.2023

Revised: 19.10.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. Choosing the optimal method for drying medicinal plants is an important aspect of obtaining herbal materials of pharmacopoeial quality. At the site of the pharmaceutical enterprise Fitoleum LLP (Esik, Kazakhstan), a technology for obtaining herbal materials from autumn wormwood (*Artemisia serotina* Bunge) was developed, within the framework of which the optimal drying method was studied using IR radiation, convective drying and shadow drying in natural conditions. In parallel with the experimental approach, a method for simulating drying conditions was implemented. The development of technology for the obtaining of herbal materials is implemented using the "Quality by Design" concept, one of the principles of which is the modeling of experiments (Design of experiments, DoE). The advantage of modeling when studying the processes is that this technique allows you to simultaneously analyze several input parameters and their impact on quality indicators, while significantly reducing the number of experiments.

Aim. To choose the optimal method for drying autumn wormwood herb for further production of herbal medicine or herbal materials.

Materials and methods. During the experiment, the following equipment was used: a manual harvester for collecting plants, pallets or racks with a mesh bottom, infrared substrates, a convective drying oven, racks with pallets under a canopy in natural conditions, a grass cutter, vibrating sieves. Also, the study was carried out in accordance with the principles of the "Quality by Design" concept using the Minitab Statistical Software 21 program, using a statistical tool – Design of experiments (DoE).

Results and discussion. The results of studies of various drying methods have shown that the most optimal is drying with IR radiation, which allows to maintain the content of essential oils (the main group of biologically active substances) at the optimal level – about 1,7 % with a raw material moisture content of no more than 13 %. The data obtained by simulating the experiment in the Minitab program were comparable to the results of the classical experimental design. The optimal method and technological parameters for drying autumn wormwood have been established – the use of IR radiation, temperature of 35–45 °C and drying time of 14–17 hours. Comparable data on the studied technological parameters of three sequentially produced series were obtained and the validity of the technological process for drying autumn wormwood was confirmed.

Conclusion. Comparative analysis of the methods of drying medicinal plants – IR radiation, convective and shadow drying in natural conditions – of autumn wormwood (*Artemisia serotina* Bunge) was carried out. It has been established that the maximum content of essential oils (as the main group of biologically active substances) in raw materials is observed when using drying using IR radiation at a temperature of 35–45 °C for 14–17 hours. At the same time, the residual moisture content of the drug is no higher than 13 %, which corresponds to pharmacopoeial requirements. Conducted studies of predicting optimal drying parameters using the Minitab Statistical Software 21 program showed comparability with the experimental results. Based on the results obtained, an optimal method for drying autumn wormwood herb was proposed for use in production and obtaining pharmacopoeial quality medicinal products.

Keywords: autumn wormwood (*Artemisia serotina* Bunge), herbal materials, drying of plant materials, experiment modeling, Minitab

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Arshyn Kadyrbay is responsible for the concept and design of the work. Mariyam B. Ibrayeva, Asanali E. Sakipov and Olga V. Sermukhamedova carried out the main stages of the study. Yernur Adilbek, Aidyam Yu. Kazim and Temirlan E. Seyduali processed the experimental data. Chakho Ridvanov and Elmira N. Bekbolatova carried out the identification of plant materials. All authors participated in writing the text of the article and discussing the results.

Funding. The results of the work were obtained using equipment the Core Shared Research Facilities «Analytical Center» of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-685; dated 26 July 2021 on the provision of the Federal budget grants).

For citation: Kadyrbay A., Sakipova Z. B., Krishtanova N. A., Ibragimova L. N., Ibrayeva M. B., Sakipov A. E., Bekbolatova E. N., Ridvanov Ch., Sermukhamedova O. V., Adilbek Y., Seiduali T. Y., Anartayeva A. K., Kazim A. U. Development of optimal technology for drying herbal medicinal raw materials from autumn wormwood (*Artemisia serotina* Bunge) based on comparative analysis. *Drug development & registration*. 2023;12(4):80–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1578>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛРС	лекарственное растительное сырье
ИК	инфракрасный
ПМВ	потеря в массе при высушивании
РФС	растительная фармацевтическая субстанция
СП	спецификация качества
ФСК	фармацевтическая система качества
ЭМ	эфирное масло
GACP (англ. Good Agricultural and Collection Practice)	руководство по надлежащей агрокультурной практике и практике заготовки исходных материалов растительного происхождения
DoE (англ. Design of experiments)	моделирование/планирование экспериментов
LOD (англ. Loss on drying)	потеря в массе при высушивании

ВВЕДЕНИЕ

Научно-практическое значение для фармацевтической индустрии представляет полынь осенняя (*Artemisia serotina* Bunge), представитель семейства *Asteraceae* [1, 2], которая имеет широкий ареал распространения в южном регионе Республики Казахстан, в местностях с большим уровнем инсоляции [3]. Эфирное масло (ЭМ), полученное из полыни осенней, в эксперименте проявляет противоопухолевую, фунгистатическую, антипротозойную активность [4–8].

В рамках реализации инициативной научно-исследовательской темы по направлению «Этнофармацевтическое исследование флоры Казахстана № 0115РК0245» в Казахском национальном медицинском университете им. С. Д. Асфендиярова проводится изучение эндемичного растения полыни осенней с целью создания растительной фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов на ее основе.

Разработка технологии получения растительных фармацевтических субстанций (РФС) реализуется с применением концепции «Quality by Design», одним из принципов которой является моделирование экспериментов (Design of experiments, DoE). Это статистическая методика оптимизации реакций и процессов, которая предусматривает одновременное изменение и сравнение различных параметров для определения оптимальных значений показателей качества. Преимущество моделирования при изучении процессов заключается в том, что данная методика позволяет одновременно анализировать несколько входных параметров и их влияние на показатели качества, при этом значительно сокращая количество экспериментов. По результатам такого анализа можно определить оптимальные значения изучаемых параметров, при которых готовый продукт будет иметь надлежащее качество. Исходя из этого целью настоящего исследования был выбор оптимального способа сушки травы полыни осенней для дальнейшего получения растительного лекарственного препарата или РФС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор дикорастущего сырья *Artemisia serotina* Bunge проводили в соответствии с требованиями GACP и разработанными стандартными операционными процедурами фармацевтического предприятия ТОО «Фитолеум» (ФСК-СМК-СОП-№145-СО-2022) в Алматинской области, на подгорной равнине западной оконечности Заилийского Алатау (N 43 20 32.0 E 075 32 47.0) в период с середины августа до середины сентября 2022¹. Проведена видовая идентификация в РГП «Институт ботаники и фитониринга» Республики Казахстан. Надземную часть растения срезали длиной 15–25 см от верхушки, применяя

¹ Об утверждении Правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 года № 15. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан» Министерства юстиции Республики Казахстан. 2012. Доступно по: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/H18EV000015>. Ссылка активна на 14.03.2023.

ручной способ сбора, в утреннее время с 7:00 до 10:00 ч. Сушку растительного сырья проводили 3 способами: с применением инфракрасного (ИК) излучения, конвекции и в тени в естественных условиях (рисунок 1).

Технология 1. Собранное растительное сырье сушили с использованием инфракрасного (ИК) излучения (BOYN, Hangzhou Boyn Instrument Co., LTD., Китай)

в температурном диапазоне от 25 до 65 °С, при плотности теплового потока от 3 до 4 кВт/м², скорости воздуха в сушильной камере до 1,5 м/с, длине волны от 1,2 до 5 мкм.

Технология 2. Собранное растительное сырье сушили в конвекционном сушильном шкафу (SFB 500, Memmert, Германия) в температурном диапазоне от 25 до 65 °С, при скорости воздуха в сушильной камере 1,5 м/с.

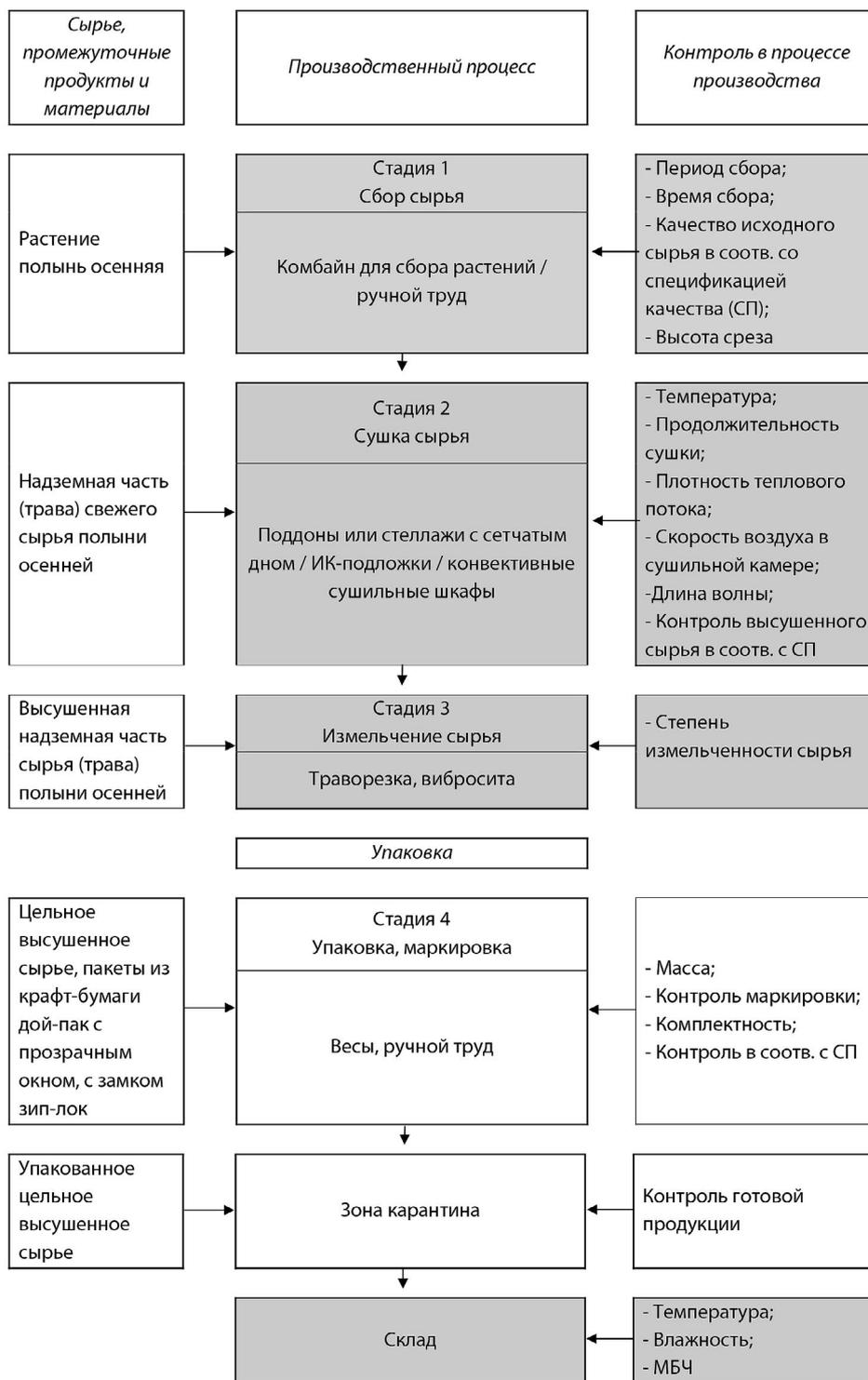


Рисунок 1. Технологическая схема заготовки и переработки травы полыни осенней

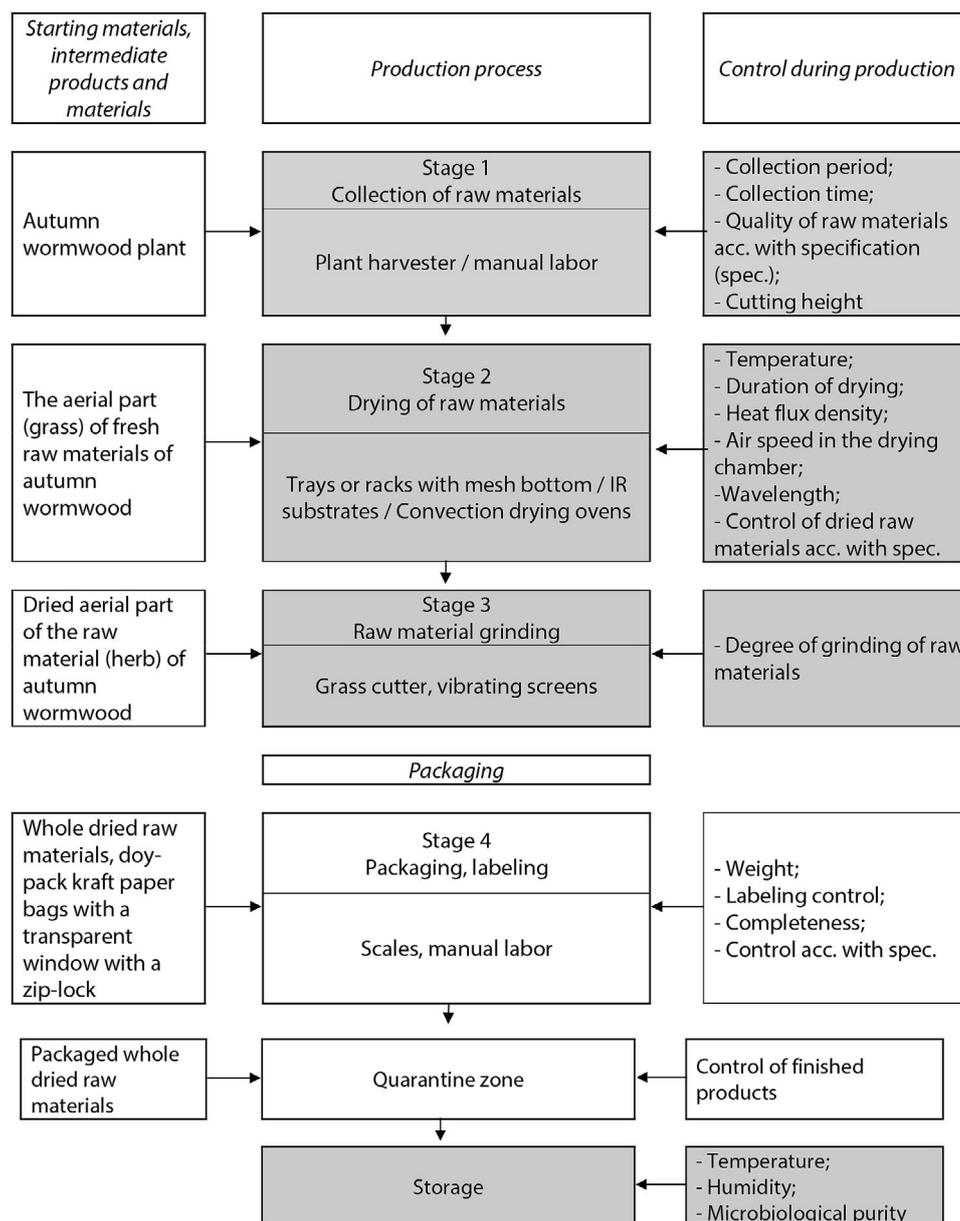


Figure 1. Technological scheme of harvesting and processing of autumn wormwood

Технология 3. Собранное растительное сырье сушили в естественных условиях в тени в температурном диапазоне от 25 до 50 °С.

Траву раскладывали на поддоны (для технологии 3 допускается использование стеллажей) с сетчатым дном в один слой и сушили до остаточного содержания влаги не более 13 %, которую контролировали гравиметрически.

На рисунке 1 представлена схема заготовки и переработки травы полыни осенней с указанием критических стадий производства, а также контролируемые параметры на различных стадиях.

Сравнение и выбор оптимальной технологии сушки проводили по результатам количественного определения содержания эфирного масла (ЭМ) в высушенном различными способами ЛРС полыни осенней. Со-

держание эфирного масла контролировали способом гидродистилляции на аппарате Клевенджера [9].

В процессе заготовки и переработки сырья было использовано следующее оборудование: ручной комбайн для сбора растений, поддоны или стеллажи с сетчатым дном, ИК-подложки, стеллажи с поддонами под навесом в естественных условиях, траворезка, виброрита.

В эксперименте использовали квалифицированное технологическое и лабораторное оборудование, применяемые фармакопейные аналитические методики прошли этап верификации.

Статистический анализ результатов осуществляли при помощи программы Minitab 21 [10, 11]. Стабильность технологического процесса оценивали с помощью контрольных карт.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБУЖДЕНИЯ

Сравнительный анализ различных методов сушки. Содержание ЭМ в ЛРС полыни осенней и продолжительность сушки при различных методах и использовании температурных режимов в диапазоне от 25 до 65 °С с интервалом в 5 °С приведены в таблицах 1, 2.

На рисунке 2 представлено графическое отображение метода сушки травы полыни осенней с применением ИК-излучения. При увеличении температуры сушки от 25 до 45 °С наблюдается сокращение времени сушки на 33,3 %, а содержание ЭМ колеблется в пределах от 1,63 до 1,69 %. Однако при увеличении температуры до 50 °С и более наблюдается

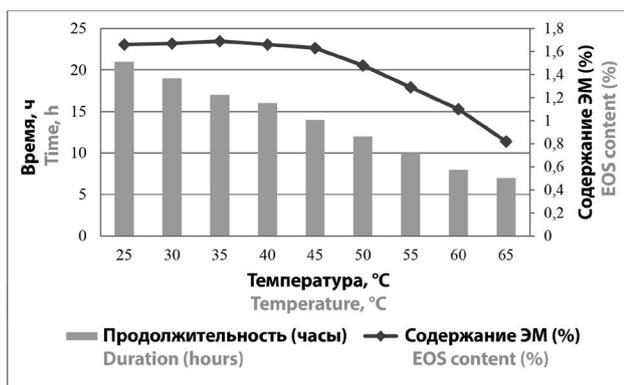


Рисунок 2. Диаграмма влияния температурного режима на количественное содержание эфирного масла и время переработки полыни осенней при инфракрасном излучении

Figure 2. Diagram of the influence of the temperature regime on the quantitative content of essential oil and the processing time of wormwood by infrared radiation

резкое снижение (приблизительно на 12 %) содержания ЭМ в исследуемом ЛРС. Таким образом, оптимальными параметрами сушки с применением ИК-излучения являются: температурный режим 35–45 °С и время сушки 14–17 ч.

Результаты исследований показали, что самый низкий выход ЭМ (0,69 %) относится к методу сушки в конвективном сушильном шкафу (рисунок 3) при следующих технологических параметрах: температура – 65 °С, время – 28 ч, в то время как высокий выход ЭМ (1,69 %) характерен для способа сушки с применением ИК-излучения при технологических параметрах: температура – 35 °С, время – 17 ч.

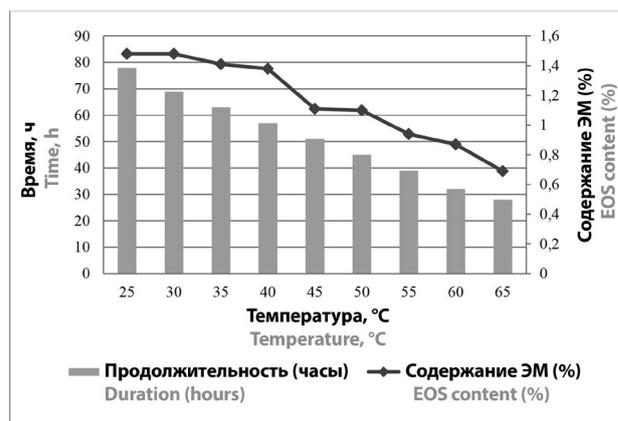


Рисунок 3. Диаграмма влияния температурного режима на количественное содержание эфирного масла и время сушки травы полыни осенней в конвективном сушильном шкафу

Figure 3. Diagram of the influence of the temperature regime on the assay of essential oil and the processing time of autumn wormwood grass in a convective drying cabinet

Таблица 1. Содержание ЭМ в ЛРС полыни осенней при различных температурных режимах и методах сушки

Table 1. Results of the essential oil content in herbal medicinal raw materials of autumn wormwood under various temperature conditions and drying methods

Метод сушки Drying method	Содержание эфирного масла при заданных значениях температуры Essential oil content at given temperatures								
	25 °C, %	30 °C, %	35 °C, %	40 °C, %	45 °C, %	50 °C, %	55 °C, %	60 °C, %	65 °C, %
ИК-сушка IR drying	1,660,02	1,67 ± 0,01	1,69 ± 0,01	1,66 ± 0,02	1,63 ± 0,01	1,48 ± 0,02	1,29 ± 0,015	1,10 ± 0,02	0,82 ± 0,01
Конвективная сушка Convective drying	1,48 ± 0,03	1,48 ± 0,102	1,41 ± 0,01	1,38 ± 0,01	1,11 ± 0,03	1,10 ± 0,02	0,94 ± 0,02	0,87 ± 0,02	0,69 ± 0,02

Таблица 2. Продолжительность сушки ЛРС полыни осенней при различных температурных режимах и методах сушки

Table 2. Results of drying duration of herbal medicinal raw materials of autumn wormwood under different temperature conditions and drying methods

Метод сушки Drying method	Время сушки при различных температурных режимах Drying time at different temperatures								
	25 °C, ч	30 °C, ч	35 °C, ч	40 °C, ч	45 °C, ч	50 °C, ч	55 °C, ч	60 °C, ч	65 °C, ч
ИК-сушка IR drying	21 ± 2	19 ± 1	17 ± 2	16 ± 1	14 ± 1	12 ± 2	10 ± 1	8 ± 1	7 ± 2
Конвективная сушка Convective drying	78 ± 1	69 ± 2	63 ± 2	57 ± 2	51 ± 1	45 ± 2	39 ± 1	32 ± 1	28 ± 2

Необходимо отметить, что метод сушки в тени в естественных условиях позволяет сохранить оптимальное содержание эфирного масла в сырье (1,51 %), однако время процесса сушки, которое напрямую зависит от погодных условий, составляет более 13 дней.

Таким образом, выбранный оптимальный режим сушки (применение ИК-излучения, температура – 35–45 °С и время сушки – 14–17 ч) был включен в опытно-промышленный регламент.

Моделирование экспериментов. Параллельно практическому эксперименту проводили исследование в соответствии с принципами концепции «Quality by Design» с применением программы Minitab Statistical Software 21, используя статистический инструмент DoE [12–17].

Эксперимент был разделен на 2 этапа: первый – определение оптимальных значений для параметров «температура» и «время» для получения целевого значения влажности высушенного сырья, второй этап – определение оптимальных значений этих же параметров для получения максимального содержания эфирного масла в высушенном сырье. Диапазоны варьирования технологических параметров, которые впоследствии были введены в программу Minitab для построения модельных экспериментов, соответствуют следующим значениям: температурный режим – 25–65 °С и время сушки – 7–21 ч.

При моделировании экспериментов оптимальные технологические параметры процесса сушки травы полыни осенней методом ИК-излучения определяли путем анализа их влияния на числовые значения показателей качества «Потеря в массе при высушивании» и «Содержание эфирного масла».

Построенная на первом этапе модель определила в программе Minitab 13 необходимых экспериментов с заданными параметрами «температура» и «время». Все 13 экспериментов были выполнены, а результаты зафиксированы (таблица 3). В графу ПМВ (LOD) введены данные показателя «Потеря в массе при высушивании», полученные в результате проведения экспериментов. Методика DoE, используя статистическую обработку данных, раскрыла взаимосвязь технологических параметров между собой и с показателем качества «Потеря в массе при высушивании».

После статистической обработки данных программой Minitab было получено следующее уравнение:

$$\begin{aligned} \text{LOD} = & 165,5 - 2,481 \text{ Temperature} - 10,83 * \text{Time} + \\ & 0,00968 * \text{Temperature} * \text{Temperature} + \\ & 0,1928 * \text{Time} * \text{Time} + 0,0732 * \text{Temperature} * \text{Time}, \end{aligned}$$

позволяющее определить функциональную взаимосвязь между показателем качества «Потеря в массе при высушивании» (ПМВ/LOD) и входными параметрами – температурой и временем, а также смоделировать эксперимент (рисунок 4), в котором будет определена зона Design Space, позволяющая при различном варьировании параметров в определенном диапазоне получать продукт надлежащего качества.

Таблица 3. Результаты исследования модели DoE по показателю качества «Потеря в массе при высушивании» в ЛРС полыни осенней при сушке методом ИК-излучения

Table 3. Results of the study of the DoE model in terms of quality loss on drying in herbal medicinal raw materials of autumn wormwood during processing by infrared radiation

Порядок RunOrder	Тип точки PtType	Температура, °С Temperature, °C	Время, ч Time, h	ПМВ, % LOD, %
1	0	45,0000	14,0000	5,9
2	0	45,0000	14,0000	5,8
3	-1	45,0000	4,1005	53,0
4	1	65,0000	7,0000	5,1
5	-1	73,2843	14,0000	1,8
6	0	45,0000	14,0000	6,0
7	-1	45,0000	23,8995	3,1
8	1	25,0000	21,0000	6,1
9	0	45,0000	14,0000	5,8
10	-1	16,7157	14,0000	32,0
11	1	25,0000	7,0000	51,0
12	1	65,0000	21,0000	1,2
13	0	45,0000	14,0000	5,7

Моделирование экспериментов продемонстрировало наглядную взаимосвязь между технологическими параметрами и показателем качества «Потеря в массе при высушивании», где оптимальные параметры представлены целевой зоной в полуэллиптической форме со светло-зеленым оттенком (см. рисунок 4).

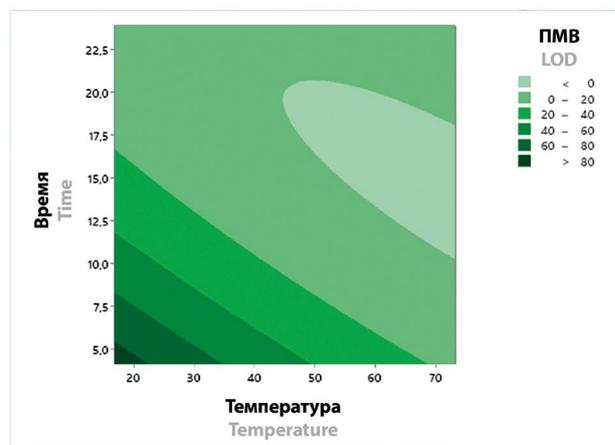


Рисунок 4. Взаимосвязь параметров «температура» и «время» с показателем качества «Потеря в массе при высушивании»

Figure 4. Relationship of temperature and time parameters with the quality indicator «loss on drying»

С применением методики моделирования экспериментов были построены 3D-модели взаимосвязи технологических параметров и показателя качества «Потеря в массе при высушивании», в которых можно рассмотреть числовые значения исследуемого показателя качества при различных условиях (рисунок 5).

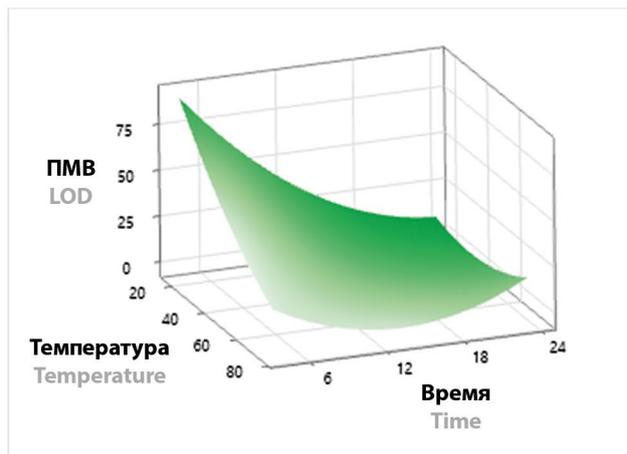
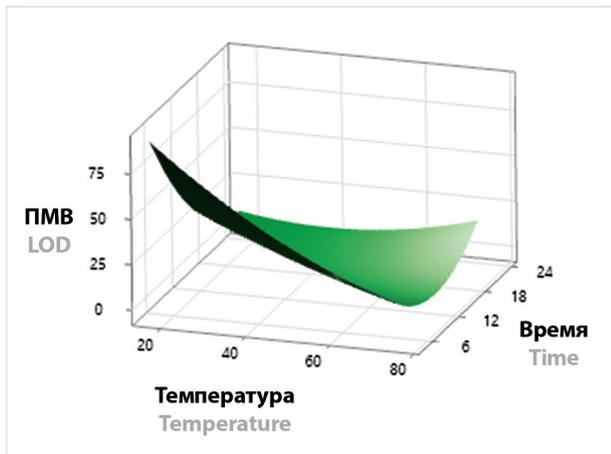


Рисунок 5. 3D-модели взаимосвязи технологических параметров и показателя качества «Потеря в массе при высушивании»
Figure 5. 3D models of the relationship between technological parameters and the quality indicator «loss on drying»

Функция Response Optimizer программы Minitab позволяет не только рассмотреть влияние параметров на значение показателя качества, но и установить взаимосвязь между двумя параметрами (рисунок б), что позволило определить оптимальные показатели: температура – 45 °С и время – 14 ч. При этом потеря в массе при высушивании составила 5,8 %, что сопоставимо с результатами эксперимента.

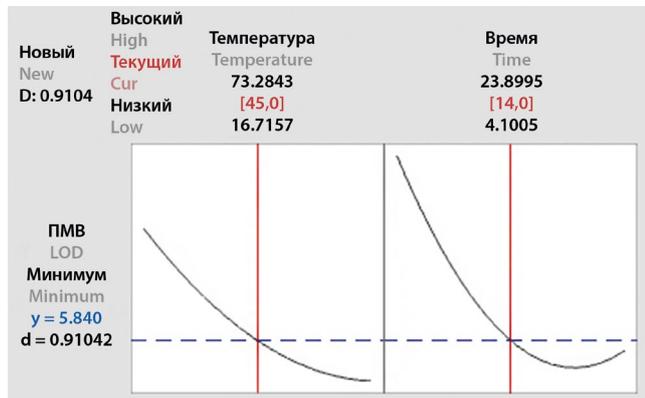


Рисунок 6. Взаимосвязь технологических параметров температуры и времени от потери в массе при высушивании
Figure 6. The relationship between technological parameters of temperature and time to loss on drying

На основании исследований на первом этапе были удалены технологические параметры, при которых значения показателя качества «Потеря в массе при высушивании» выходили за пределы регламентируемых норм (строки 3, 10 и 11, таблица 3). Полученные результаты позволили смоделировать эксперименты (таблица 4) для второго этапа с показателем качества «Содержание эфирного масла». Количество экспериментов сократилось с 13 до 11. Эксперименты 8 и 9 были исключены из дальнейшей

работы, так как они требуют установки параметра температуры за пределами диапазона, определенно-го в первом этапе.

Таблица 4. Результаты исследования модели DoE по показателю качества «Содержание эфирного масла» в ЛРС полыни осенней при сушке методом ИК-излучения

Table 4. Results of the DoE model study on the «assay of essential oil» in herbal medicinal raw materials of autumn wormwood during processing by infrared radiation

Порядок RunOrder	Тип точки PtType	Температура, °С Temperature, °C	Время, ч Time, h	Содержание ЭМ, % Assay, %
1	0	45,0000	14,0000	1,63
2	1	25,0000	21,0000	1,66
3	-1	45,0000	4,1005	0,26
4	0	45,0000	14,0000	1,62
5	1	65,0000	21,0000	0,11
6	0	45,0000	14,0000	1,61
7	0	45,0000	14,0000	1,63
8	-1	73,2843	14,0000	*
9	-1	16,7157	14,0000	*
10	1	65,0000	7,0000	0,82
11	-1	45,0000	23,8995	0,42
12	0	45,0000	14,0000	1,61
13	1	25,0000	7,0000	0,11

После статистической обработки данных программой Minitab было получено следующее уравнение:

$$\text{Assay} = -4,821 + 0,1146 \text{ Temperature} + 0,5664 \text{ Time} - 0,000763 \text{ Temperature} * \text{Temperature} - 0,013061 \text{ Time} * \text{Time} - 0,004036 \text{ Temperature} * \text{Time},$$

которое преобразовано в диаграмму Парето (рисунок 7). Диаграмма Парето позволяет оценить существ-

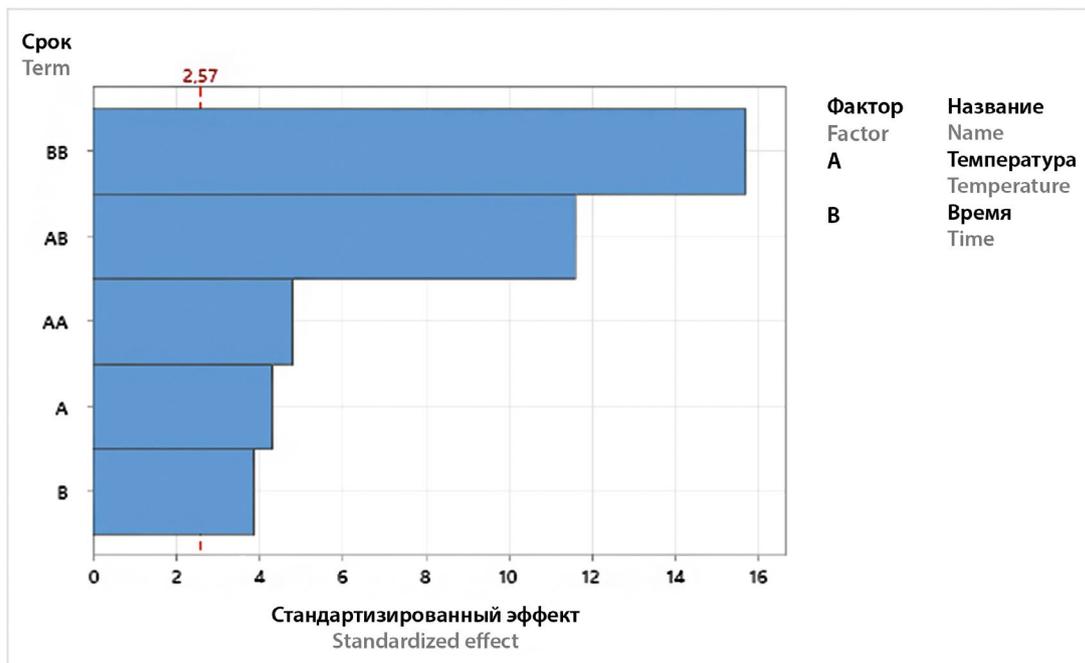


Рисунок 7. Диаграмма Парето, Response Surface Regression: взаимосвязь технологических параметров «температура» и «время» с показателем качества «Количественное содержание эфирного масла»

Figure 7. Pareto diagram, Response Surface Regression: The relationship of technological parameters temperature and time with the quality indicator «assay of essential oil»

венно значимые входные данные (как минимум 20 %), которые оказывают около 80 % эффекта на выходные данные, включая эффект интеракции. На рисунке 7 определен параметр, оказывающий наибольший существенный эффект на содержание эфирного масла в сырье (выходное данные), – время (BB).

Данный подход позволяет наблюдать взаимосвязь между технологическими параметрами «температура» и «время» и показателем качества «Содержание эфирного масла» в сырье, где оптимальные параметры представлены целевой зоной в полуовальной форме с темно-зеленым оттенком (рисунок 8).

Моделирование экспериментов продемонстрировало 3D-модели взаимосвязи технологических параметров «температура» и «время» с показателем качества «Содержание эфирного масла» посредством программы Minitab, в которых можно рассмотреть значения содержания эфирного масла в сырье при различных условиях сушки (рисунок 9).

С применением функции Response Optimizer программы Minitab рассмотрена взаимосвязь между технологическими параметрами и показателем качества «Содержание эфирного масла», а также параметров между собой (рисунок 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ методов сушки ЛРС травы полыни осенней (*Artemisia serotina* Bunge): ИК-излучения, конвективной сушки и теневой суш-

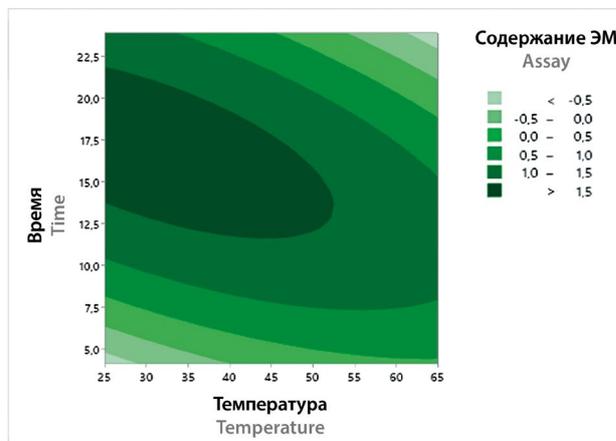


Рисунок 8. Взаимосвязь технологических параметров «температура» и «время» с показателем качества «Количественное содержание эфирного масла»

Figure 8. Relationship of technological parameters temperature and time with the quality indicator «assay of essential oil»

ки в естественных условиях. Установлено, что максимальное содержание ЭМ (как основной группы БАВ) в сырье наблюдается при использовании сушки методом ИК-излучения при температуре 35–45 °С в течение 14–17 ч. При этом остаточная влажность ЛРС составляет не более 13 %, что соответствует фармакопейным требованиям.

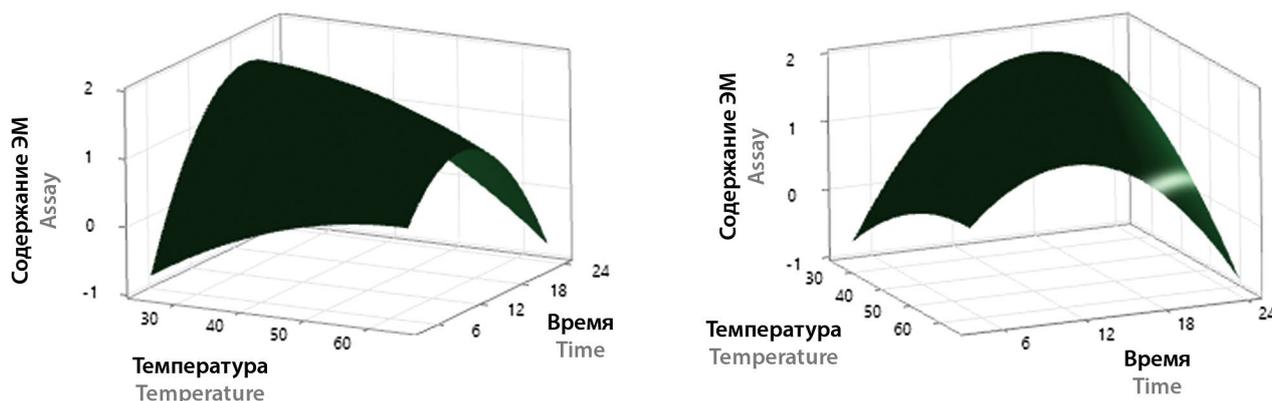


Рисунок 9. 3D-модели взаимосвязи технологических параметров «температура» и «время» с показателем качества «Количественное содержание эфирного масла»

Figure 9. 3D models of the relationship of technological parameters temperature and time with the quality indicator «assay of essential oil»

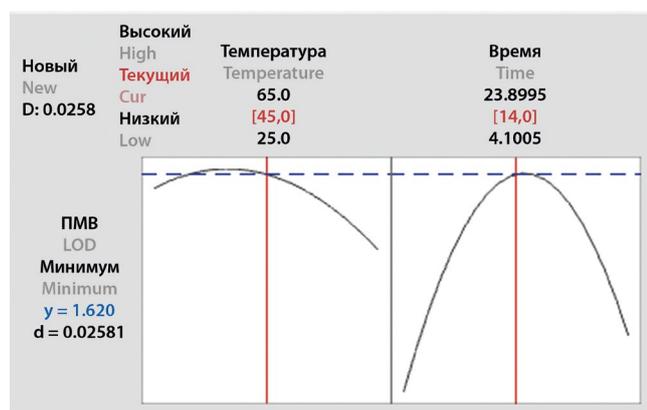


Рисунок 10. Взаимосвязь технологических параметров температуры и времени от содержания эфирного масла

Figure 10. The relationship between technological parameters of temperature and time to the essential oils assay

Проведенные исследования прогнозирования оптимальных параметров сушки при помощи программы Minitab Statistical Software 21 показали сопоставимость с результатами эксперимента. На основании полученных результатов предложен оптимальный метод сушки травы полыни осенней для применения в производстве и получения ЛРС фармакопейного качества. Результаты исследования внедрены на фармацевтическом предприятии ТОО «Фитолеум» для использования при сушке травы полыни осенней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романтеева Ю. В., Березуцкий М. А., Курчатова М. Н. Противоопухолевая активность видов рода полынь (*Artemisia* L.): современное состояние и перспективы (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):40–51. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-40-51.
2. Kim G.-B., Lim C. E., Kim J.-S., Kim K., Lee J. H., Yu H.-J., Mun J.-H. Comparative chloroplast genome analysis of *Artemisia* (Asteraceae) in East Asia: insights into evolutionary divergence and phylogenomic implications. *BMC Genomics*. 2020;21(1):415. DOI: 10.1186/s12864-020-06812-7.
3. Хасанов Ф. О. Определитель растений Средней Азии. Ташкент: Фан; 2015.
4. Nurlybekova A., Kudaibergen A., Kazymbetova A., Amangeldi M., Baiseitova A., Ospanov M., Aisa H. A., Ye Y., Ibrahim M. A., Jenis J. Traditional Use, Phytochemical Profiles and Pharmacological Properties of *Artemisia* Genus from Central Asia. *Molecules*. 2022;27(16):5128. DOI: 10.3390/molecules27165128.
5. Rehman A., Saeed S., Ahmed A. Genetic diversity and population structure of *Seriphidium* Sub-genus of *Artemisia* from different terrains of Balochistan, Pakistan. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*. 2021;22(5):2658–2664. DOI: 10.13057/biodiv/d220525.
6. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2015;2015:247685. DOI: 10.1155/2015/247685.
7. Mukhamatkhanova R. F., Bobakulov K. M., Sham'ianov I. D., Abdullaev N. D. Terpenoids and other components of *Artemisia Serotina* and *A. Sodiaria* grown in Uzbekistan. *Chemistry of plant raw material*. 2017;2:133–136. DOI: 10.14258/JCPRM.2017021591.
8. Taherkhani M., Rustaiyan A., Nahrevanian H., Salehzadeh E. In vivo Antimalarial Activity of Iranian Flora *Artemisia oliveriana* J. Gay ex DC. Extract and its Comparison with Other Anti-malarial Drugs Against *Plasmodium berghei* in Mice Model. *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2013;3(3):173–182. DOI: 10.1080/22311866.2013.782755.
9. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Том 1. Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы»; 2008. 592 с.
10. Okagbue H. I., Oguntunde P. E., Obasi E. C. M., Akhmetshin E. M. Trends and usage pattern of SPSS and Minitab Software in Scientific research. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021;1734. DOI: 10.1088/1742-6596/1734/1/012017.
11. Allen T. T. Software Overview and Methods Review: Minitab. *Introduction to Engineering Statistics and Lean Six Sigma*. 2019. P. 575–600. DOI: 10.1007/978-1-4471-7420-2_24.
12. Durakovic B. Design of experiments application, concepts, examples: State of the art. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*. 2017;5(3):421–439. DOI: 10.21533/pen.v5i3.145.
13. Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Басевич А. В., Сорокин В. В., Каухова И. Е., Марченко А. Л., Смирнова Е. М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.

14. Селезнева А. И., Смирнов В. А., Горячкин В. В., Чадова Н. Н., Поляков С. В., Шестаков В. Н., Абрамович Р. А. Интегрированная модель системы менеджмента качества лабораторных исследований лекарственных средств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):148–165. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-148-165.
15. Бахрушина Е. О., Демина Н. Б., Шумкова М. М., Родюк П. С., Шуликина Д. С., Краснюк И. И. Интраназальные системы доставки in situ: перспективы применения и основные фармацевтические аспекты разработки (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–63. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63.
16. Politis S. N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
17. Beg S., Hasnain M. S., Rahman M., Swain S. Introduction to Quality by Design (QbD): Fundamentals, Principles, and Applications. In: *Pharmaceutical Quality by design. Principles and applications*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. P. 1–17. DOI: 10.1016/B978-0-12-815799-2.00001-0.
13. Golubev A. N., Nguyen T. S., Basevich A. V., Sorokin V. V., Kauhova I. E., Marchenko A. L., Smirnova E. M. Approaches to the Development of Drugs with the Use of Modern Statistical Software Concepts and Quality-by-Design. *Drug development & registration*. 2019;8(3):45–48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48.
14. Selezneva A. I., Smirnov V. A., Goryachkin V. V., Chadova N. N., Polyakov S. V., Shestakov V. N., Abramovich R. A. The Integrated Model of Quality Management System of Laboratory Studies of Medicines (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(3):148–165. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-148-165.
15. Bakhrushina E. O., Demina N. B., Shumkova M. M., Rodyuk P. S., Shulikina D. S., Krasnyuk I. I. In situ Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main Pharmaceutical Aspects of Development (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–63. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63.
16. Politis S. N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(6):889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
17. Beg S., Hasnain M. S., Rahman M., Swain S. Introduction to Quality by Design (QbD): Fundamentals, Principles, and Applications. In: *Pharmaceutical Quality by design. Principles and applications*. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. P. 1–17. DOI: 10.1016/B978-0-12-815799-2.00001-0.

REFERENCES

1. Romanteeva Yu. V., Berezutsky M. A., Kurchatova M. N. Antitumor Activity of Species of the Genus *Artemisia* L.: Current State and Prospects (Review). *Drug development & registration*. 2023;12(1):40–51. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-40-51.
2. Kim G.-B., Lim C. E., Kim J.-S., Kim K., Lee J. H., Yu H.-J., Mun J.-H. Comparative chloroplast genome analysis of *Artemisia* (Asteraceae) in East Asia: insights into evolutionary divergence and phylogenomic implications. *BMC Genomics*. 2020;21(1):415. DOI: 10.1186/s12864-020-06812-7.
3. Khasanov F. O. Determinant of plants of Central Asia. Tashkent: Fan; 2015. (In Russ.)
4. Nurlybekova A., Kudaiberger A., Kazymbetova A., Amangeldi M., Baiseitova A., Ospanov M., Aisa H. A., Ye Y., Ibrahim M. A., Jenis J. Traditional Use, Phytochemical Profiles and Pharmacological Properties of *Artemisia* Genus from Central Asia. *Molecules*. 2022;27(16):5128. DOI: 10.3390/molecules27165128.
5. Rehman A., Saeed S., Ahmed A. Genetic diversity and population structure of *Seriphidium* Sub-genus of *Artemisia* from different terrains of Balochistan, Pakistan. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*. 2021;22(5):2658–2664. DOI: 10.13057/biodiv/d220525.
6. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2015;2015:247685. DOI: 10.1155/2015/247685.
7. Mukhamatkhanova R. F., Bobakulov K. M., Sham'ianov I. D., Abdullaev N. D. Terpenoids and other components of *Artemisia Serotina* and *A. Sordana* grown in Uzbekistan. *Chemistry of plant raw material*. 2017;2:133–136. DOI: 10.14258/JCPRM.2017021591.
8. Taherkhani M., Rustaiyan A., Nahrevanian H., Salehizadeh E. In vivo Antimalarial Activity of Iranian Flora *Artemisia oliveriana* J. Gay ex DC. Extract and its Comparison with Other Anti-malarial Drugs Against *Plasmodium berghei* in Mice Model. *Journal of Biologically Active Products from Nature*. 2013;3(3):173–182. DOI: 10.1080/22311866.2013.782755.
9. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Volume 1. Almaty: Publishing House «Zhibek Zholy»; 2008. 592 p. (In Russ.)
10. Okagbue H. I., Oguntunde P. E., Obasi E. C. M., Akhmetshin E. M. Trends and usage pattern of SPSS and Minitab Software in Scientific research. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021;1734. DOI: 10.1088/1742-6596/1734/1/012017.
11. Allen T. T. Software Overview and Methods Review: Minitab. *Introduction to Engineering Statistics and Lean Six Sigma*. 2019. P. 575–600. DOI: 10.1007/978-1-4471-7420-2_24.
12. Durakovic B. Design of experiments application, concepts, examples: State of the art. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*. 2017;5(3):421–439. DOI: 10.21533/pen.v5i3.145.