

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ СБОРА ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ И ЛОПУХА БОЛЬШОГО ЛИСТА МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ МНОГОФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Ю. И. Чистова^{1*}

1 – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656015, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

*Контактное лицо: Чистова Юлия Игорвна. E-mail: juls.chistova@mail.ru

Статья получена: 05.10.2018. Статья принята к печати: 11.12.2018

Резюме

Введение. Получение водных извлечений из лекарственных сборов в домашних условиях влечет за собой некоторые неудобства. Поэтому актуальным является получение фитопрепаратов, в частности сухих экстрактов, из лекарственного растительного сырья. Это обеспечивает максимальный выход комплекса биологически активных веществ, а также упрощает способ его применения, дозирования и хранения. На кафедре фармакологии АГМУ предложен сбор состава: одуванчика лекарственного трава и лопуха большого лист (1:1). На основе этого сбора разрабатывается технология получения экстракта сухого. На выход биологически активных веществ из растительного сырья влияют различные факторы: технологические свойства сырья, способы и условия проведения процесса экстракции, применяемая аппаратура.

Цель. Определение оптимальных условий экстракции сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели использовались методы математического планирования многофакторного эксперимента: симплексный метод математического планирования, неполный факторный эксперимент типа 2^{5-2} , метод крутого восхождения (метод Бокса – Уилсона) по поверхности отклика. Исходя из теоретических основ экстракции, выбраны параметр и факторы оптимизации процесса, указаны интервалы их варьирования. Переменными факторами явились измельченность, соотношение «сырье : экстрагент», время мацерации, температура и число мацераций. Экстракцию проводили методом ремацерации, экстрагентом служила вода очищенная, поскольку данным растворителем извлекается максимальное количество экстрактивных веществ сбора. Параметром оптимизации служило истощение сбора по экстрактивным веществам, извлекаемым водой.

Результаты и обсуждение. В результате симплексного метода проведен ряд исследований до достижения области предполагаемого оптимума. Неполный факторный эксперимент типа 2^{5-2} использовали для описания эксперимента в области предполагаемого оптимума и составления уравнения поверхности отклика. Получено линейное уравнение экстракционного процесса и доказана адекватность работы полученной математической модели. Для уточнения условий и установления оптимального режима экстракции использовали метод крутого восхождения по поверхности отклика.

Заключение. Определены оптимальные условия экстракции сбора: измельченность – 2 мм, соотношение «сырье : экстрагент» – 1:10, время мацерации – 30 минут, число мацераций – 3, температура – 100 °С. Данные результаты будут использоваться в разработке технологии и технологической схемы получения экстракта сбора сухого.

Ключевые слова: экстракт, одуванчик лекарственный, лопух большой, планирование эксперимента, технология, математическое планирование, оптимальные параметры экстракции, экстракция.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Чистова Ю. И. Определение оптимальных условий экстракции сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа методами математического планирования многофакторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(1): 24–28.

DETERMINATION OF THE OPTIMAL EXTRACTION CONDITIONS OF DANDELION HERB AND LARGE BURDOCK LEAF SPECIE BY METHODS OF MATHEMATICAL PLANNING OF A MULTIFACTORIAL EXPERIMENT

Yu. I. Chistova^{1*}

1 – Altay State Medical University, 40, Lenina str., Barnaul, 656015, Russia

*Corresponding author: Yulia I. Chistova. E-mail: juls.chistova@mail.ru

Received: 05.10.2018. Accepted: 11.12.2018

Abstract

Introduction. Use of medicinal species at home entails some inconvenience. Therefore, it is topical to obtain phytopreparations, in particular dry extracts, from medicinal plant raw materials. This ensures the maximum yield of a complex of biologically active substances, and simplifies the way of its application, dosing and storage. The department of pharmacy of the Altai State Medical University has developed a specie of the following composition: dandelion medicinal herb and large burdock leaf (1:1). On the basis of this species, a technology for obtaining the dry extract is being developed. Variety factors influence on the output of a complex of biologically active substances from plant raw materials: the technological properties of raw materials, the methods and conditions for carrying out the extraction process, and the equipment used.

Aim. To determine the optimal conditions for extracting a specie of dandelion herb and a large burdock leaf.

Materials and methods. To solve this problem, methods of mathematical planning of a multifactorial experiment have been used: simplex method of mathematical planning, incomplete factorial experiment of type 2^{5-2} for compiling the equation of the response surface, the method of steep ascent (the Box – Wilson method) along the response surface. Based on the theoretical basis of extraction, parameters and factors of process optimization were chosen, intervals of their variation are indicated. Variable factors – shredding, the ratio of «raw materials : extractant», time of maceration, temperature and the number of maceration. The extraction was carried out by remaceration, aqua purificata serves as extractant. The parameter of optimization was the exhaustion of the specie of extractive substances.

Results and discussion. As a result of the simplex method, a number of studies were carried out until the area of the supposed optimum was reached. To describe the experiment in the region of the optimum and to compose the equation of the response surface, an incomplete factor experiment of the type 2^{5-2} were put. A linear equation of the extraction process were obtained and the adequacy of the work of the obtained mathematical model is proved. To refine the extraction conditions and establish the optimal extraction regime, the method of steep ascent on the response surface was used.

Conclusion. As a result of the experiment, optimal extraction conditions were established: crushing – 2 mm, ratio «raw material : extractant» – 1:10, time of maceration – 30 minutes, number of maceration – 3, temperature – 100 °С. These results will be used in the development of technology and the technological scheme for obtaining the dry extract of the specie.

Keywords: extract, dandelion, burdock, planning of experiment, technology, mathematical planning, optimal extraction parameters, extraction.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Chistova Yu. I. Determination of optimal conditions for the collection of dandelion and burdock of a large leaf extraction methods of mathematical planning of the experiment. *Drug development & registration*. 2019; 8(1): 24–28.

ВВЕДЕНИЕ

Применение лекарственных растений, в том числе и сборов, в медицине обусловлено наличием в них комплекса биологически активных соединений. Лекарственное сырье, обладая сродством действующих веществ к организму человека, практически не имеет побочных эффектов. Применение сборов в домашних условиях влечет за собой некоторые неудобства: ограниченный срок годности настоев и отваров, а также сложность в дозировании. Поэтому актуальным является получение фитопрепаратов из лекарственного сырья. Получение экстрактов сухих на основе лекарственных сборов обеспечивает максимальный выход комплекса биологических веществ, а также улучшает способ его применения, дозирования и хранения [1–5].

На кафедре фармации АГМУ предложен сбор состава: одуванчика лекарственного трава и лопуха большого лист [6]. Нами разрабатывается технология получения экстракта сухого на основе сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа. Необходимо подобрать оптимальные условия экстракции.

Как известно, экстрагирование растительного сырья – сложный процесс. На экстрагирование влияют различные факторы, в том числе технологические свойства сырья, способы и условия проведения процесса экстракции, применяемая аппаратура. На процесс экстракции влияют следующие условия: размер частиц сбора, соотношение «сырье : экстрагент», температура настаивания, время настаивания, число мацераций, характер экстрагента. Изменяя условия экстракции, можно регулировать данный процесс и влиять на выход биологически активных веществ [7–10].

При поиске оптимальных условий экстракции используют различные методы математического планирования многофакторного эксперимента, которые нашли широкое применение в фармации как в отечественных работах, так и за рубежом. Это позволяет сократить количество экспериментов за счет оптимизации хода исследования, минимизации количества опытов [9, 11–17].

Учитывая теоретические основы экстрагирования лекарственного растительного сырья (сбора) и результаты определения экстрактивных веществ сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа, были выбраны исходные данные экстракционного процесса [6, 18, 19].

Цель работы – установление оптимальных условий экстракции сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа с использованием математического планирования многофакторного эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся сбор одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа (1:1).

Для поиска оптимальных условий экстракции сбора с целью максимального извлечения экстрактивных веществ был применен симплексный метод математического планирования. Неполный факторный эксперимент использовали для описания эксперимента в области предполагаемого оптимума. Установление оптимального режима и уточнение условий экстракции биологически активных соединений проводили с помощью метода Бокса – Уилсона с использованием линейного уравнения экстракционного процесса [20].

Ранее установлено, что максимальное количество экстрактивных веществ сбора извлекается водой очищенной (35,46%) [21]. Таким образом, экстракцию проводили методом ремацерации, в качестве экстрагента использовали воду очищенную.

В качестве параметра оптимизации являлось истощение сбора по экстрактивным веществам, извлекаемым водой. Определение экстрактивных веществ, извлекаемых водой, проводили по методике ОФС.1.5.3.0006.15 «Определения содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» Государственной Фармакопеей XIII издания [22].

Использовали в эксперименте реактивы: вода очищенная (ФС.2.2.0020.15).

В соответствии с теоретическими основами экстракции были выбраны следующие переменные факторы: x_1 – измельченность сбора; x_2 – соотношение сырья и экстрагента; x_3 – время одного настаивания; x_4 – число мацераций; x_5 – температура экстрагента.

Используя симплексный метод, был построен план эксперимента (симплекс-план). Для его построения определяли основной уровень (a_i) для каждого фактора (x_i) и интервал варьирования (c_i) (таблица 1).

Таблица 1. Исходные уровни переменных факторов экстракционного процесса

Table 1. Initial levels of variables extraction process

Фактор	Уровни варьирования			Интервал варьирования, c_i
	нижний	основной, a_i	верхний	
Измельченность сбора (x_1), мм	0,5	2,0	3,5	1,5
Соотношение сырья и экстрагента (x_2)	1:5	1:10	1:15	5
Время одного настаивания (x_3), мин	15	30	45	15
Число мацераций (x_4)	2	3	4	1
Температура (x_5), °C	20	60	100	40

Далее рассчитывали кодовые значения переменных факторов (x_i) по формулам (1) и (2):

$$r_k = \frac{1}{\sqrt{2k \cdot (k+1)}}, \quad (1)$$

$$R_k = k \cdot r_k, \quad (2)$$

где r_k – радиус вписанной сферы, R_k – радиус описанной сферы около правильного симплекса.

Переход от кодовых значений, представленных в таблице 2, к натуральным осуществляли по формуле (3):

$$x_i = a_i + c_i \cdot X_i, \quad (3)$$

где a_i – основной уровень варьирования переменного фактора, c_i – интервал варьирования переменного фактора, X_i – переменный фактор.

Таблица 2. Кодовые значения переменных факторов

Table 2. Code values of variable factors

Опыт	Переменные факторы				
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
1	-0,5	-0,289	-0,204	-0,158	-0,129
2	0,5	-0,289	-0,204	-0,158	-0,129
3	0	0,578	-0,204	-0,158	-0,129
4	0	0	0,612	-0,158	-0,129
5	0	0	0	0,632	-0,129
6	0	0	0	0	0,645

Полученные натуральные значения факторов использовали для постановки опытов в вершинах симплекса. В конце каждого опыта сравнивали полученные результаты, точку с худшим показателем отбрасывали. Новую вершину симплекса формировали присоединением к оставшимся вершинам новой. Таким образом, осуществляли движение к оптимальной области. Значение k -факторов для новой вершины рассчитывали по формуле (4):

$$x_{i,n} = \frac{2}{k} \left(\sum_{j=1}^{k+1} x_{i,j} - x_{i,отбр.} \right) - x_{i,отбр.} \quad (4)$$

где $\sum_{j=1}^{k+1} x_{i,j}$ – сумма всех значений факторов x_i ; $x_{i,n}$ – новое значение фактора x_i ; $x_{i,отбр.}$ – отброшенное значение фактора x_i .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используя данные полученных переменных факторов, была составлена рабочая матрица симплекса-плана (таблица 3).

Таблица 3. Рабочая матрица симплекса-плана

Table 3. The working matrix of the simplex plan

Симплекс	Вершина симплекса	Переменные факторы					Параметр оптимизации, у%
		x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	
S_0	1	1	9	27	3	55	72,9
	2	3	9	27	3	55	80,5
	3	2	13	27	3	55	84,2
	4	2	10	39	3	55	75,4
	5	2	10	30	4	55	90,5
	6	2	10	30	3	86	82,2
$S_1(2,3,4,5,6)$	7	3	12	34	3	67	86,5
$S_2(2,3,5,6,7)$	8	3	12	20	3	72	91,6
$S_3(3,5,6,7,8)$	9	2	14	29	3	79	89,7
$S_4(3,5,7,8,9)$	10	3	14	26	3	89	96,3
$S_5(5,7,8,9,10)$	11	3	12	29	3	90	90,3
$S_6(5,8,9,10,11)$	12	2	13	20	3	87	89,8
$S_7(5,8,10,11,12)$	13	3	10	21	3	79	80,0

Каждую вершину симплекса-плана реализовывали по единой схеме. Например, для симплекса S_0 (вершина 1) эксперимент проводили следующим образом: 10,0 г сбора (с точностью до 0,01) с размером частиц 1 мм помещали в плоскодонную колбу и заливали 116 мл (коэффициент водопоглощения сбора $K=2,62$) воды очищенной нагретой до 55 °С, настаивание проводили в течении 27 мин. По окончании времени извлечение сливали, процесс настаивания повторяли еще 2 раза при тех же условиях. Все сливы объединяли и присоединяли отжим из шрота. Полученное извлечение отфильтровывали через слой марли или бязи и проводили определение содержания экстрактивных веществ, которое составило 25,85%, что по отношению к исходному уровню в сборе составляет – 72,9%. Определение повторяли пять раз. Далее проводили определение для всех 13 вершин симплекса-плана.

В результате была найдена вершина 10, которая лежит в области предполагаемого оптимума, со следующими значениями переменных факторов: $x_1=3$, $x_2=14$, $x_3=26$, $x_4=3$, $x_5=89$ (таблица 3).

Для изучения окрестности полученных лучших по сравнению с другими условиями было решено поставить неполный факторный эксперимент типа 2^{5-2} для составления линейного уравнения регрессии. Первый опыт проводили соответственно при следующих условиях: $x_1=2$, $x_2=11$, $x_3=25$, $x_4=4$, $x_5=100$. Выход экстрактивных веществ составил 87,5%. Реализацию последующих опытов осуществляли согласно с матрицей неполного факторного эксперимента по схеме, приведенной выше. В каждой точке плана опыт осуществляли в пяти повторностях. В таблице 4 приведены средние значения параметров оптимизации.

Таблица 4. Матрица плана неполного факторного эксперимента типа 2⁵⁻²

Table 4. Matrix of the plan of incomplete factorial experiment of type 2⁵⁻²

Опыт	Переменные факторы					Параметр оптимизации	
	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	у _{экспер} ^г %	у _{расчет} ^г %
Основной уровень, a _i	3	14	30	3	90		
Интервал варьирования, c _i	1	3	5	1	10		
Опыт 1	-	-	-	+	-	87,5	90,0
2	-	+	-	-	+	85,0	87,1
3	+	-	-	-	+	85,4	85,7
4	+	+	-	+	-	89,1	89,1
5	-	-	+	+	+	95,2	92,7
6	-	+	+	-	-	83,6	81,5
7	+	-	+	-	-	80,5	80,1
8	+	+	+	+	+	91,8	91,8

По результатам опытов рассчитаны коэффициенты регрессии и получено уравнение экстракционно-го процесса (5), которое позволило рассчитать у_{расчетное} (таблица 4).

$$y = 87,25 - 0,57x_1 + 0,11x_2 - 0,72x_3 + 3,64x_4 + 2,08x_5. \quad (5)$$

По t-критерию Стьюдента (при P=0,95) определены незначимые коэффициенты уравнения регрессии, которые заменены нулями, и получено уравнение следующего вида:

$$y = 87,25 + 3,64x_4 + 2,08x_5. \quad (6)$$

Полученное уравнение адекватно результатам эксперимента, так как вычисленный F-критерий Фишера (F=0,6) меньше табличного F_{0,05}(4,16)=3,01.

Согласно данным уравнениям (5), (6) можно судить о влиянии каждого переменного фактора на выход экстрактивных веществ из сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа (1:1).

В ходе дальнейших исследований с помощью метода крутого восхождения (метод Бокса – Уилсона) конкретизированы условия экстракции, установлен оптимальный режим экстракции. Этот метод позволяет минимизировать затраты времени и числа опытов для достижения поставленной цели.

Исходя из результатов вышеописанных исследований удалось установить основные уровни, интервалы варьирования и коэффициенты регрессии факторов, значимо влияющих на процесс экстракции. Благодаря этому, представилось возможным рассчитать шаг $h=c_i \cdot b_i / 4$, а затем и условия проведенных мысленных опытов. Шаговое движение по поверхности отклика позволяет в небольшом количестве опытов определить оптимальную область. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Крутое восхождение по поверхности отклика

Table 5. Steep ascent of the response surface

Характеристики	x ₄	x ₅	у, %
Основной уровень, a _i	4	100	
Интервал варьирования, c _i	1	10	
Коэффициент, b _i	+3,64	+2,08	
c _i · b _i	+3,64	+20,8	
Расчет шага, h=c _i ·b _i /4	+0,91	+5,2	
Шаг, h	+1	+5	
Мысленные опыты 1	3	100	95,7
2	2	100	93,2
3	1	100	-

Из рассчитанных мысленных опытов воспроизведен первый при x₁=2, x₂=10, x₃=30, x₄=3, x₅=100. Выход экстрактивных веществ составил 95,7%. При реализации второго мысленного опыта выход по экстрактивным веществам составил 93,2%. Уменьшение числа экстракций приводит к снижению выхода экстрактивных веществ из сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа, поэтому проведение третьего мысленного опыта не имело смысла. Большая величина и положительный знак у коэффициента x₄ в уравнении регрессии позволяют заключить, что число мацераций влияет на количество экстрактивных веществ, извлекаемых из сбора. Поэтому был поставлен четвертый мысленный опыт, где значение x₄=4, выход по экстрактивным веществам составил – 92,6%. Это позволило считать эксперимент законченным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате использования методов математического планирования эксперимента установлены оптимальные условия экстракции сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа: измельченность – 2 мм, соотношение «сырье : экстрагент» – 1:10, время мацерации – 30 мин, число мацераций – 3, температура – 100 °С. Данные результаты будут использоваться для разработки технологии и технологической схемы производства сухого экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа.

ЛИТЕРАТУРА

- Денисова М. Н., Абраменко Л. П. Аптечный рынок БАД. *Фармация*. 2007; 6: 43–46.
- Лубсандоржиева П. Б., Ажунова Т. А., Цыбанов К. Ц. Получение экстракта сухого из 4-компонентного сбора и содержание в нем биологически активных веществ. *Химия растительного сырья*. 2008; 1: 107–110.
- Николаева И. Г., Разуваева Я. Г., Доржиев А. М., Николаев С. М., Николаева Г. Г. Разработка растительного средства «Панкреафит», обладающего антиоксидантным и панкреозащитным действием. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 1–2(77): 159–164.
- Самылина И. А., Блинова О. А., Кумышева Л. А., Марченко С. Д., Иванов А. И. Перспективы создания сухих экстрактов. *Фармация*. 2006; 2: 43–46.
- Югдурова Е. Д., Николаева Г. Г., Даргаева Т. Д., Николаев С. М., Башкуева Ю. А., Маркарян А. А. Разработка способа получения сухого экстракта. *Сибирский медицинский журнал*. Иркутск. 2004; 46(5): 52–54.

6. Федосеева Л. М., Лозовицкий Д. А. Определение показателей качества сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа. *Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодн. сб науч. и метод. раб. препод., молод. уч. и студ. фарм. фак.* 2015; 12: 201–207.
7. Корочинский А. В. Определение оптимальных условий экстрагирования растительного сырья. *Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики.* 2014; 251–255.
8. Тюлькова Ю. А., Рязанова Т. В., Еременко О. Н., Ушанов С. В. Моделирование процесса экстракции коры сосны водно-щелочным раствором. *Журнал сибирского федерального университета. Серия: Химия.* 2013; 6(3): 321–327.
9. Федосеева Л. М., Ковалев О. А., Биндюк М. А. Установление оптимальных условий экстракции листьев лопуха большого с использованием методов математического планирования. *Химия растительного сырья.* 2011; 4: 273–276.
10. Чуешов В. И. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. Ч. 1. Винница: *Нова Книга.* 2014: 696.
11. Курегян А. Г., Степанов Э. Ф. Оптимизация технологии получения β-каротина методом математического планирования эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017; 1(18): 66–69.
12. Яницкая А. В., Гукасова В. В., Рабичева А. С. Методика математического моделирования процесса экстрагирования некоторых видов девясила. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2014; 4(52): 109–111.
13. Пантюхина Е. В. Исследования по выбору оптимальных условий экстрагирования биологически активных веществ из травы донника лекарственного. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2006; 2: 343–345.
14. Федосеева Л. М., Бабаева М. В. Оптимизация процесса экстракции биологически активных веществ из сбора для лечения заболевания почек. *Химия растительного сырья.* 2010; 1: 155–160.
15. Milić P. S., Rajković K. M., Stamenković O. S., Bekrić D. M., Arsić-Arsenijević V., Jovanović P. D., Veljković V. B. Statistical modeling and optimization of classical and ultrasound-assisted extraction of the minerals from *Galium mollugo* L. by response surface methodology and genetic algorithm. *Journal of food processing and preservation.* 2018; 42(3). Doi.org/10.1111/jfpp.13552. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jfpp.13552>.
16. Gong Y., Hou Z., Gao Y., Xue Y., Liu X., Liu G. Optimization of extraction parameters of bioactive components from defatted marigold (*Tagetes erecta* L.) residue using response surface methodology. *Food and Bioprocess Technology.* 2012; 90: 9–16. DOI: 10.1016/j.fbp.2010.12.004.
17. Yim H. S., Chye F. Y., Koo S. M., Matanjun P., How S. E., Ho C. W. Optimization of extraction time and temperature for antioxidant activity of edible wild mushroom, *Pleurotus porrigens*. *Food and Bioprocess Technology.* 2012; 90: 235–242. DOI: 10.1016/j.fbp.2011.04.001.
18. Водные извлечения. Настои и отвары. Available at: <http://www.fito.nnov.ru/technology/technology01.phtml>.
19. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М.: *Медицина*, 1976: 202.
20. Беликов В. Г., Пономарев В. Д., Кокковкин–Щербак Н. И. Применение математического планирования и обработки результатов эксперимента в фармации. М.: *Медицина*, 1983: 232.
21. Федосеева Л. М., Чистова Ю. И. Установление технологических параметров сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа. *Бюллетень медицинской науки.* 2018; 2(10): 37–41.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. М., 2015; 2: 1004. Available at: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/
- pancreoprotective effect. *Acta biomedica scientifica.* 2011; 1–2(77): 159–164 (In Russ.).
4. Samylina I. A., Blinova O. A., Kumysheva L. A., Marchenko S. D., Ivanov A. I. Prospects for designing dry extracts. *Pharmacy.* 2006; 2: 43–46 (In Russ.).
5. Yugurova E. D., Nikolaeva G. G., Dargaeva T. D., Nikolaev S. M., Bashkueva Yu. A., Markaryan A. A. Working out the method of producing dry extract. *Siberian Medical Journal.* Irkutsk. 2004; 46(5): 52–54 (In Russ.).
6. Fedoseeva L. M., Lozovitskij D. A. Determination of quality indicators for the specie of dandelion medicinal herbs and large burdock leaf. *Actual problems of pharmacology and pharmacy: collection of scientific and methodological works of teachers, young scientists and students of the faculty of Pharmacy.* 2015; 12: 201–207 (In Russ.).
7. Korochinskij A. V. Definition of optimum conditions of extraction of vegetable raw materials. *Actual problems of pharmaceutical science and practices.* 2014; 251–255 (In Russ.).
8. Tyul'kova Yu. A., Ryzanova T. V., Eremenko O. N., Ushanov S. V. Modelling of the Process of Extraction of the Pine Bark of Water-Alkaline Solution. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry.* 2013; 6(3): 321–327 (In Russ.).
9. Fedoseeva L. M., Kovalev O. A., Bindyuk M. A. The establishment of optimal conditions for the extraction of burdock leaves using mathematical planning methods. *Chemistry of plant raw material.* 2011; 4: 273–276 (In Russ.).
10. Chueshov V. I. Technology of industrial drugs: textbook for students. higher. studies. head.: translated from Ukr.: 2 h. 1. Vinnitsa: *New Book.* 2014: 696 (In Russ.).
11. Kuregyan A. G., Stepanov Eh. F. Technology optimization of β-carotene production by means of mathematical design. *Drug Development & Registration.* 2017; 1(18): 66–69 (In Russ.).
12. Yanitskaya A. V., Gukasova V. V., Rabicheva A. S. Mathematical modeling technique of the extraction process of inula species. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2014; 4(52): 109–111 (In Russ.).
13. Pantyukhina E.V. Researches at the choice of optimum conditions extract biologically active substances from a grass meililotus officinalis. *Bulletin of VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2006; 2: 343–345 (In Russ.).
14. Fedoseeva L. M., Babaeva M. V. Optimization of the extraction of biologically active substances from the species for the treatment of kidney disease. *Chemistry of plant raw material.* 2010; 1: 155–160 (In Russ.).
15. Milić P. S., Rajković K. M., Stamenković O. S., Bekrić D. M., Arsić-Arsenijević V., Jovanović P. D., Veljković V. B. Statistical modeling and optimization of classical and ultrasound-assisted extraction of the minerals from *Galium mollugo* L. by response surface methodology and genetic algorithm. *Journal of food processing and preservation.* 2018; 42(3). Doi.org/10.1111/jfpp.13552. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jfpp.13552>.
16. Gong Y., Hou Z., Gao Y., Xue Y., Liu X., Liu G. Optimization of extraction parameters of bioactive components from defatted marigold (*Tagetes erecta* L.) residue using response surface methodology. *Food and Bioprocess Technology.* 2012; 90: 9–16. DOI: 10.1016/j.fbp.2010.12.004.
17. Yim H. S., Chye F. Y., Koo S. M., Matanjun P., How S. E., Ho C. W. Optimization of extraction time and temperature for antioxidant activity of edible wild mushroom, *Pleurotus porrigens*. *Food and Bioprocess Technology.* 2012; 90: 235–242. DOI: 10.1016/j.fbp.2011.04.001.
18. Water extraction. Infusions and decoctions. Available at: <http://www.fito.nnov.ru/technology/technology01.phtml> (in Russ.).
19. Ponomarev V. D. Extraction from plant raw material. М.: *Медицина*, 1976: 202 (In Russ.).
20. Belikov V.G., Ponomarev V.D., Kokovkin–Shcherbak N.I. Application of mathematical planning and processing of experimental results in pharmacy. М.: *Медицина*, 1983: 232 (In Russ.).
21. Fedoseeva L. M., Chistova Yu. I. Establishment of technological parameters of the dandelion medicinal herb and a large burdock leaf specie. *Bulletin of Medical Science.* 2018; 2(10): 37–41 (In Russ.).
22. Russian Federation State Pharmacopoeia XIII ed. M., 2015; 2: 1004. Available at: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/ (in Russ.).

REFERENCES

1. Denisova M. N., Abramenko L. P. Pharmacy market of dietary supplements. *Pharmacy.* 2007; 6: 43–46 (In Russ.).
2. Lubsandorzheva P. B., Azhunova T. A., Tsybanov K. Ts. The preparation of the extract from the four-component specie and the content of biologically active substances on it. *Chemistry of plant raw material.* 2008; 1: 107–110 (In Russ.).
3. Nikolaeva I. G., Razuvaeva Ya. G., Dorzhiev A. M., Nikolaev S. M., Nikolaeva G. G. Herbal remedy «Pankreatifit» with antioxidative and