

УДК 547.672. 633.511:631.8

НАДЗЕМНАЯ ЧАСТЬ *FERULA TENUISECTA* – АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ПРОМЫШЛЕННОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ ТЕФЭСТРОЛА

© А.У. Маматханов*, Р.М. Халилов

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170 (Узбекистан),
e-mail: prof.ahmad@mail.ru

Выявлены основные потери тефэстрола и установлены преимущества и недостатки существующей технологии при производстве субстанции из надземных частей *Ferula tenuisecta*. Установили, что конечный продукт, полученный по существующей технологии, имеет зеленую окраску, не отвечающую требованиям фармакопейной статьи. Предложена стадия экстракции суммы сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части *Ferula tenuisecta* и очистки полученного экстракта, позволяющие в последующем получить субстанцию тефэстрола без зеленой окраски. Показано, что применение активированного угля позволяет убрать зеленую окраску экстракта. Для очистки тефэстрола от других сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов и сопутствующих веществ предложено хроматографическое разделение на силикагеле в следующих условиях: соотношение суммы, вносимой в колонку, и сорбента – 1 : 20; соотношение высоты сорбционного слоя к диаметру колонки – 4 : 1; скорость элюирования – 35 л/(м²·ч). Для получения фармакопейной субстанции тефэстрола предложена кристаллизация технического продукта из смеси этилацетата с гексаном в объемном соотношении 1 : 3. На основе полученных результатов разработана технология получения субстанции тефэстрола из надземной части *Ferula tenuisecta*. По данной технологии получают 70.96% субстанции тефэстрола от содержания в сырье, по существующей технологии – 33.9%.

Ключевые слова: ферула тонкорассеченная, *Ferula tenuisecta*, надземная часть, сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов, субстанция тефэстрола, экстракция, очистка, кристаллизация.

Введение

Ferula tenuisecta Eug. Ког. (рус. – ферула тонкорассеченная) из семейства *Apiaceae* (сельдерейные) встречается в горах Западного Тянь-Шаня в пределах Узбекистана, Казахстана и Киргизии, на хребтах: Таласском, Каратау и Чаткальском, на мягких и щебенистых почвах склонов гор в полосе кустарников [1]. Ботаниками ИХРВ АН РУз найдены крупные массивы зарослей ферулы тонкорассеченной в верховьях реки Ангрэн, в ущельях Кызылчасая, Шаучаяся, Лашкаракская общей площадью около 5500 га. На этих площадях можно ежегодно проводить промышленную заготовку этого растения в количестве до 200 т сухой массы в год, не нанося ущерба естественным запасам. Для заготовки сырья можно использовать растения, произрастающие в других ущельях (Иерташсай, Катгасай, Джиблансай, Четсусай и др.). Площадь распространения и урожайность ферулы тонкорассеченной довольно высока. Масса корней с одного растения в зависимости от возраста колеблется от 0.25 до 4.0 кг в сыром или 0.1–1.8 кг в сухом весе, а надземной части (н/ч) – от 100 до 300 г в сухом весе. При промышленной заготовке корней ферулы тонкорассеченной н/ч выбра-

Маматханов Ахматхон Умарханович – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: prof.ahmad@mail.ru
Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

сывается. Кроме того, н/ч растения, будучи ежегодно возобновляемым источником сырья, имеет значительные преимущества перед подземными органами.

Корни ферулы тонкорассеченной содержат 0.29% эфирных масел [2], сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов (СЭСС) с

* Автор, с которым следует вести переписку.

ароматическими кислотами, такие как ферутинин, ферутин, теферин, ферутидин, тенуферидин, фертидин, теферидин, тенуферинин, тенуферин, фертенидин, фертеницин, фертенин, рубаферидин [3–9].

Химический состав СЭСС надземной части (н/ч) ферулы тонкорассеченной идентичны корням [10, 11]. Из н/ч ферулы тонкорассеченной выделены водорастворимые полисахариды (ВРПС) [12] и пектиновые вещества [13]. Показано, что н/ч ферулы тонкорассеченной содержат нейтральные гликолипиды, а также липофильные вещества. В составе жирных кислот липидов больше содержание ненасыщенных компонентов – линоленовой, линолевой и олеиновой кислот [14].

На базе сложных эфиров ферутина выделенной из корней ферулы тонкорассеченной создан препарат «Тефэстрол» эстрогенного действия [15]. Разработана технология его получения из корней ферулы тонкорассеченной [16]. Тефэстрол разрешен к применению в медицинской практике приказом МЗ РУз №32 от 31 января 2005 г.

В настоящее время тефэстрол успешно применяется для лечения гинекологических заболеваний. Тефэстрол не имеет побочных эффектов и применяется в ряде гинекологических заболеваний, таких как гипофункция яичников, аменорея (первичная, вторичная), олигоменорея, синдром Шерешевского – Тернера, климактерический синдром в период пременопаузы или менопаузы, дисгенезия гонад и задержка полового развития, бесплодие, обусловленное ановуляцией, при дисфункциональном маточном кровотечении для гемостаза, после операции рассечения внутриматочных синехий у больных с маточной формой аменореи [17].

На базе тефэстрола и левоноргестрила разработан оральная контрацептив [18]. Авторами показано, что ферутинин может использоваться в качестве селективного противоракового соединения для лечения рака груди [19].

Из вышеизложенного следует, что н/ч и корни ферулы тонкорассеченной растений имеют разный химический состав. Однако обе части растения содержат ферутинин. Связи с этим нами проведены исследования по разработке технологии производства субстанции тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной в качестве альтернативного источника сырья.

Цель исследования – разработка промышленной технологии производства субстанции тефэстрола из надземной части ферулы тонкорассеченной.

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментов было заготовлено сырье н/ч ферулы тонкорассеченной, собранное в период 20–25 июня 2021 года в верховьях реки Ангрэн, в ущельях Кызылчасая Ташкентской области. Заготовленные н/ч ферулы тонкорассеченной высушивали в тени, измельчали и просеивали через сито диаметрами отверстий 5 мм, а затем 2 мм.

Анализ сырья проводили согласно методике, описанной в [10]. Установили, что в сырье, использованном в экспериментах, содержание СЭСС составило 1.1% по отношению к стандартному образцу ферутинин ($C_{22}H_{30}O_4$; Т.пл. 121–122 °С; Мг 358.46; $\alpha_D +66.1^\circ$ [3]), содержание ферутина – 0.62%, влаги – 7%, золы общей – 4%, золы нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты – 0.5%, массовая доля органической примеси составляет 1.4%, минеральной примеси – 1.3%. Далее в тексте сырье обозначает воздушно-сухие н/ч ферулы тонкорассеченной с размерами частиц 2–5 мм с вышеприведенными физико-химическими характеристиками.

В ходе проведения экспериментов количественного определения ферутина осуществляли хромато-спектрофотометрическим методом, приведенным в [20].

При подборе оптимальных условий хроматографического разделения фракции элюата по 100 мл анализировали качественно методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol» в системе этилацетат – гексан (1 : 3). Проявляли 1% раствором ванилина в серной кислоте. Пятна дают характерное окрашивание: зеленое, переходящее в синее (ферутинин), и розовато-фиолетовое (тенуферидин). R_f ферутина – 0.42 ± 0.05 , теферина – 0.49 ± 0.05 , ферутина – 0.24 ± 0.05 [20, 21].

Для изучения преимуществ и недостатков существующей технологии получения тефэстрола сырье трехкратно экстрагировали 96%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. Объединенные экстракты стужали и разбавляли водой. Из водно-спиртового раствора СЭСС двукратно экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт десятикратно обрабатывали 5% водным раствором K_2CO_3 и последовательно из очи-

щенного раствора СЭСС семикратно экстрагировали 1% водным раствором КОН. Полученный щелочной раствор подкисляли 10% H_2SO_4 до pH 4–5 и СЭСС снова экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт сгущали, смешивали с силикагелем и сушили при температуре 90 °С до полного удаления растворителя. Высушенную массу загружали в колонку с силикагелем и элюировали хлороформом. Фракции, содержащие тефэстрол, объединяли и упаривали досуха. При этом получают технический тефэстрол с содержанием основного вещества 78.0%, который кристаллизировали из смеси этилацетат – гексан (1 : 3). Кристаллы отделяли и высушивали. Получили субстанцию тефэстрола с выходом 2.2% от массы сырья [15, 16].

Для проведения опытов по установлению оптимальных условий хроматографического разделения тефэстрола 9.0 кг сырья семикратно экстрагировали 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. Объединенные экстракты сгущали и разбавляли водой. Из водно-спиртового раствора СЭСС двукратно экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт разделили ровно на девять порций. Каждую порцию сгущали, сушили и хроматографировали, варьируя соотношение суммы СЭСС, вносимой в колонку и сорбента, соотношение высоты сорбционного слоя к диаметру колонки и скорость элюирования. Фракции элюата по 100 мл анализировали качественно методом ТСХ. Фракции, содержащие тефэстрол, объединяли, концентрировали и сушили.

Для подбора оптимальных условий процесса кристаллизации тефэстрола по 10 г технического тефэстрола кристаллизовали в системе этилацетат – гексан, ацетон – гексан, хлороформ – гексан в различных соотношениях. Выпавшие кристаллы отделяли, высушивали при температуре 90 °С и анализировали.

Обсуждение результатов

Субстанцию тефэстрола выпускают в соответствии с требованиями ФС 42 Уз-0150-2020, таблетки 0.005 г по ФС 42 Уз-0151-2020. Номер регистрационного удостоверения 05/32/8. Тефэстрол представляет собой природную смесь сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов, основным компонентом являются ферутинин. Субстанция тефэстрола в соответствии с требованиями ФС 42 Уз-0150-2020 должна соответствовать следующим показателям:

- порошок белый с кремоватым оттенком;
- растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде;
- подлинность:
 - 1) ультрафиолетовый спектр 0.001% раствора препарата в спирте 96% в области от 230 до 290 нм имеет максимум поглощения при 260 ± 2 нм;
 - 2) 0.02 г препарата растворяют в 4 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 0.2 мл раствора ванилина в серной кислоте; при легком взбалтывании появляется сине-зеленое окрашивание (сесквитерпены);
- потеря в массе должна быть не более 0.5%;
- субстанция тефэстрола содержит не менее 95.0% СЭСС в пересчете на ферутинин. Доля ферутинина составляет не менее 95% от суммы СЭСС.

С целью нахождения основных потерь тефэстрола и установление преимуществ и недостатков существующей технологии проводили количественные изменения тефэстрола (так как он является основным действующим веществом) по стадиям известного технологического процесса получения тефэстрола из 50 кг н/ч ферулы тонкорассеченной (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что при экстракции растительного сырья выход тефэстрола составил 95.8%. Это вполне приемлемо для стадии экстракции. Однако полученная субстанция тефэстрола по известной технологии имела цвет желтый с зеленым оттенком и не соответствовала требованиям ФС по разделу описания. Это объясняется тем, что н/ч ферулы тонкорассеченной содержит наряду со сложными эфирами хлорофиллы и другие пигментные вещества, которые придают зеленый цвет.

Известен способ очистки от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску [22], заключающийся в следующем: экстракция н/ч лекарственного растения проводится этиловым спиртом с концентрацией 60–75% с последующим удалением зеленой окраски водно-спиртового экстракта обработкой активированным углем. Поэтому при разработке технологии тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной применяли этот метод очистки. Связи с этим изучены стадия экстракции СЭСС из н/ч ферулы тонкорассеченной и очистки полученного экстракта, позволяющие в последующем получить субстанцию тефэстрола без зеленой окраски. В результате установили, что сырье лучше экстрагировать семикратно 70%-ным этиловым

спиртом при комнатной температуре, настаивая по 8 ч, далее объединенные экстракты обрабатывать активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 ч при перемешивании и отделять активированный уголь путем фильтрации. На следующей стадии сгущенный экстракт разбавляют водой в объемном соотношении 1 : 1 и экстрагируют этилацетатом. Как следует из таблицы 1, потери тефэстрола на этой стадии составляют 2.9% от содержания в сырье. Низкая потеря тефэстрола при экстракции этилацетатом является преимуществом существующей технологии, и эту стадию оставили в новой технологии. Апробирование показало, что для практически полного извлечения СЭСС из концентрированного и разбавленного экстракта н/ч ферулы тонкорассеченной достаточно двух обработок этилацетатом.

Первым недостатком известной технологии являются большие потери тефэстрола при очистке этилацетатного извлечения водными растворами Na_2CO_3 или K_2CO_3 . Принцип очистки СЭСС от органических кислот основан на их извлечении из этилацетатного раствора водными растворами поташа или соды, образуя в виде водорастворимых калиевых или натриевых солей. Из таблицы 1 следует, что наряду с сопутствующими веществами экстрагируются около 15.5% тефэстрола от содержания в сырье.

Следующей стадией является извлечение тефэстрола из очищенного этилацетатного экстракта 1% раствором NaOH или KOH методом жидкостно-жидкостной экстракции. При обработке раствором щелочи образуется водорастворимый фенолят ферутина и извлекаются щелочным раствором, а сопутствующие вещества нейтрального характера остаются в этилацетатном растворе. Однако из таблицы 1 следует, что в этилацетатном растворе также остается 14.5% тефэстрола от содержания в сырье.

Таким образом, при обработке этилацетатного извлечения 5% раствором поташа и экстракции СЭСС 1% раствором KOH потери тефэстрола составляют около 30% от содержания в сырье. Поэтому эти стадии были исключены из технологии производства субстанции тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной.

Из данных, приведенных в таблице 1, также видно, что потери СЭСС при хроматографической очистке на силикагеле составляют 8.7%, а при кристаллизации – 14.8% от содержания в сырье. Хотя на этих стадиях потеря тефэстрола составляет около 25%, стадии оставили, так как для разделения ферутина от других СЭСС необходимо хроматографическое разделение на силикагеле.

По существующей технологии выход тефэстрола составляет 33.9% от содержания в сырье.

В связи с тем, что суммы, вносимые в колонку по существующей и предлагаемой технологии, имеют различные составы, проводили исследования по подбору оптимальных условий хроматографического разделения тефэстрола (табл. 2).

Из результатов исследований, приведенных в таблице 2, следует, что во всех экспериментах выход тефэстрола почти одинаков, так как элюацию проводили до исчезновения пятна ферутина на ТСХ.

Таблица 1. Количественные изменения тефэстрола по стадиям технологического процесса при производстве тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной по известной технологии

№	Наименование сырья, полупродуктов, отходов и готового продукта	Масса тефэстрола, кг	Тефэстрол, % от содержания в сырье
1	Н/ч ферулы тонкорассеченной	0.310	100.0
2	Спиртовый экстракт	0.297	95.8
3	Шрот	0.013	4.2
4	Этилацетатное извлечение	0.288	92.9
5	Маточный раствор после экстракции этилацетатом	0.009	2.9
6	Содовое извлечение	0.048	15.5
7	Маточный этилацетатный раствор после экстракции 1% раствором KOH	0.045	14.5
8	Водный маточный раствор после экстракции этилацетатом из подкисленного щелочного извлечения	0.008	2.6
9	Очищенный этилацетатный экстракт из подкисленного щелочного извлечения	0.178	57.4
10	Отработанный силикагель	0.027	8.7
11	Высушенный элюат (технический тефэстрол)	0.151	48.7
12	Маточный раствор после кристаллизации	0.046	14.8
13	Субстанция тефэстрола	0.105	33.9

Таблица 2. Влияние условий хроматографического разделения на качество и выход тефэстрола

Исследуемые параметры		Содержание тефэстрола в сухом элюате, %	Выход тефэстрола, % от содержания в сырье	Время элюирования, ч
Соотношение суммы СЭСС, вносимой в колонку и сорбента	1 : 15	62.82	80.05	176
	1 : 20	78.33	79.62	192
	1 : 25	78.59	79.24	240
Соотношение высоты сорбционного слоя к диаметру колонки	3 : 1	64.71	80.31	168
	4 : 1	77.88	79.88	184
	5 : 1	78.20	79.36	276
Скорость элюирования, л/(м ² ·ч)	25	63.46	80.53	178
	35	78.84	80.22	186
	45	78.93	79.70	250

Изучение соотношения суммы СЭСС, вносимой в колонку, и сорбента на выход тефэстрола показало, что при соотношении 1 : 15 содержание тефэстрола в сухом элюате ниже, чем 1 : 20 и 1 : 25. В соотношениях 1 : 20 и 1 : 25 содержание тефэстрола в сухом элюате почти одинаково. Однако при соотношении 1 : 25 расход силикагеля и время элюирования больше, чем 1 : 20 (табл. 2). Связи с этим для элюации тефэстрола из суммы СЭСС н/ч ферулы тонкорассеченной выбрано соотношение суммы СЭСС, вносимой в колонку и сорбента – 1 : 20.

Результаты исследований, приведенные в таблице 2, показывают, что содержание тефэстрола в сухом элюате при соотношении высоты сорбционного слоя к диаметру колонки 3 : 1 меньше, чем 4 : 1. При соотношении высоты сорбционного слоя к диаметру колонки 5 : 1 содержание тефэстрола почти одинаково. Однако при соотношении 5 : 1 время элюирования больше на 50%, чем при соотношении 4 : 1. Таким образом, для получения тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной в процессе хроматографического разделения оптимальным отношением высоты сорбционного слоя к диаметру колонки является 4 : 1.

Из таблицы 2 также следует, что при скорости элюирования 25 л/(м²·ч) содержание тефэстрола в сухом элюате снижается. При скорости 45 л/(м²·ч) увеличивается время элюирования. Это объясняется тем, что при малой скорости элюирования за счет увеличения продолжительности контакта фаз растворяется больше сопутствующих веществ. При высокой скорости элюации не достигается фазовое равновесие, что приводит к длительному элюированию. Исходя из этого, для элюации тефэстрола из суммы СЭСС н/ч ферулы тонкорассеченной выбрана скорость элюирования 35 л/(м²·ч).

Используя полученные данные, провели процесс разделения тефэстрола из суммы СЭСС н/ч ферулы тонкорассеченной. В колонку диаметром 300 мм и высотой 1500 мм, заполненную 20 кг силикагеля марки КСК с размером частиц 0.1–0.25 мм (высота слоя сорбента при этом составила 1200 мм), нанесли 1.0 кг порошка СЭСС содержащий 42.42±0.085% ферутина.

Элюацию тефэстрола проводили хлороформом со скоростью 35 л/(м²·ч), собирая фракции по 5 л, состав фракций оценивали методом ТСХ. Фракции концентрировали и сушили (табл. 3).

Из колонки извлекли 805.32 г сложных эфиров и примесей от загруженной смеси. Извлечения, содержащие только тефэстрол (фракции 29–40), объединили и высушили. Получено 435.18 г сухого элюата, содержащего 78.8% тефэстрола (далее – технический тефэстрол). Выход тефэстрола на этой стадии составляет 88.0% от содержания суммы СЭСС, вносимой в колонку. При этом 8% потерь тефэстрола содержалось во фракциях 25–28, а 4% осталось в колонке.

Согласно требованиям проекта ФС 42 Уз-0150-2020, содержание СЭСС в готовом продукте должно быть не менее 95.0%. Однако содержание СЭСС в техническом тефэстрале составляет 78.82%, что не соответствует требованиям нормативно-технической документации. Поэтому для получения продукта с чистой более 95% исследовали процесс кристаллизации (табл. 4).

Из таблицы 4 следует, что с повышением доли гексана выход тефэстрола повышается, а содержание тефэстрола в готовом продукте снижается. Желаемый результат получен при кристаллизации тефэстрола из смеси этилацетата с гексаном в объемном соотношении 1 : 3.

На основе полученных результатов разработана технологическая схема производства тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной, которая апробирована на полупромышленных установках Опытного производства Института химии растительных веществ.

Таблица 3. Фракционный состав элюата

№ фракций	Состав	Получено, г от массы суммы СЭСС	Содержание тефэстрола, %
1–6	–	–	–
7–11	Эфирные масла и другие примеси	14.32	–
12–17	Ферутин др. примеси	240.56	–
18–24	Теферин, и др. примеси	58.34	–
25–28	Смесь ферутина с ферутинином	56.92	59.63
29–40	Тефэстрол (ферутинин)	473.59	78.82
–	Вещества, оставшиеся в силикагеле	156.27	10.86

Таблица 4. Подбор растворителя для кристаллизации тефэстрола

Смесь растворителей		Выход тефэстрола, % от содержания в техническом продукте	Содержание тефэстрола, %
Ацетон – гексан	1 : 2	65.28	94.55
	1 : 3	72.54	92.84
	1 : 4	79.63	90.62
Этилацетат – гексан	1 : 2	74.60	98.70
	1 : 3	86.25	97.68
	1 : 4	88.42	94.27
Хлороформ – гексан	1 : 2	76.20	92.05
	1 : 3	81.92	90.28
	1 : 4	89.25	88.94

На основе полученных результатов разработана технологическая схема производства субстанции тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной заключающаяся в следующем: сырье семикратно экстрагируют 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 8 ч. Объединенные экстракты обрабатывают активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 ч при перемешивании. Экстракт отфильтровывают, упаривают, разбавляют водой в объемном соотношении 1 : 1. Из водного раствора СЭСС извлекают двукратной экстракцией этилацетатом. Этилацетатные извлечения объединяют, сушат и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом. Элюат, содержащий тефэстрол, упаривают досуха, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат – гексан (1 : 3). Выпавшие кристаллы отделяют и сушат при 100–105 °С. Получают 0.44% тефэстрола к массе сырья с содержанием основного вещества не менее 95%. Выход тефэстрола составляет 70.96% от содержания в сырье.

Таким образом, предлагаемая технология получения субстанции тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной отличается от технологии из корней ферулы тонкорассеченной следующими действиями:

- использование н/ч растительного сырья, которое является быстровосстанавливаемым сырьем в отличие от корней;
- концентрация спирта на стадии экстракции сырья;
- удаление сопутствующих веществ обработкой активированным углем, позволяющее получить субстанцию, отвечающую требованиям ФС 42 Уз-0150-2020 по разделу описания;
- удаление стадий обработки 5% раствором поташа и 1% раствором щелочи, что позволило повысить выход тефэстрола на 37.1% от содержания в сырье;
- изменение условий хроматографической очистки, обеспечивающее эффективно разделить тефэстрол от других СЭСС и сопутствующих веществ.

Выводы

1. Результаты исследований показывают, что и надземная часть растения ферулы тонкорассеченной может служить источником для производства субстанции тефэстрола.
2. Разработана технология получения субстанции тефэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной, обеспечивающая получение стабильного по качеству и составу готового продукта.

Список литературы

1. Атлас дикорастущих лекарственных растений Узбекистана [Электронный ресурс]. URL: <https://plantamedica.uz/ferula-tenuisecta-korovin-ferula-tonkorassechennaya>.

2. Кудряшев С.Н. Эфиромасличные растения и их культура в Средней Азии. Ташкент, 1937. С. 152–158.
3. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. Terpenoids of plants of the *Ferula* genus. I. Natural carotane derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1995. Vol. 31. Pp. 645–652. DOI: 10.1007/BF01386172.
4. Nazrullaev S.S., Saidkhodzhaev A.I., Akhmedkhodzhaeva Kh.S., Syrov V.N., Rasulev B.F., Khushbaktova Z.A. Estrogen activity of terpenoids from plants of the genus *Ferula* // Chemistry of Natural Compounds. 2008. Vol. 44. Pp. 572–577. DOI: 10.1007/s10600-008-9143-7.
5. Azimova S.S., Saidkhodzhaev A.I. *Ferula tenuisecta* Korov. // Natural Compounds. Springer, New York, 2013. P. 110. DOI: 10.1007/978-1-4614-0539-9_40.
6. Saidkhodzhaev A.I., Golovina L.A., Malikov V.M. Structure and stereochemistry of fertidin // Chemistry of Natural Compounds. 1991. Vol. 27. Pp. 701–703. DOI: 10.1007/BF00629929.
7. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. Structures of fertenin and fertenicin // Chemistry of Natural Compounds. 1980. Vol. 16. Pp. 34–36. DOI: 10.1007/BF00564873.
8. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. Structure of fertenin // Chemistry of Natural Compounds. 1979. Vol. 15. Pp. 135–138. DOI: 10.1007/BF00570781.
9. Saidkhodzhaev A.I., Golovina L.A., Malikov V.M., Meliboev S., Rakmankulov U. Esters of three species of *Ferula* // Chemistry of Natural Compounds. 1985. Vol. 21. Pp. 388–389. DOI: 10.1007/BF00574228.
10. Маматханова М.А., Абдуллаева Ф.А., Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Стандартизация надземной части *Ferula tenuisecta* // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2021. №1. С. 47–51.
11. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Разработка технологии получения субстанции тефэстрола эстрогенного действия из надземной части *Ferula tenuisecta* // Химия растительного сырья. 2019. №1. С. 269–276. DOI: 10.14258/jcprm.2019013988.
12. Ахмедова Х.Х., Маликова М.Х., Рахманбердиева Р.К., Маматханова М.А. Арабиногалактаны *Ferula tenuisecta* // Материалы научно-практической конференции «Развитие и будущее химии природных соединений в Узбекистане». Ташкент, 2016. С. 154–155.
13. Malikova M.Kh., Akhmedova Kh., Rakhmanberdiyeva R.K., Zhaunbaeva K.S. Pectinic Substances from *Ferula kuhistanica* and *F. tenuisecta* // Chemistry of Natural Compounds. 2018. Vol. 54. Pp. 10–12. DOI: 10.1007/s10600-018-2247-9.
14. Mamatkhanova M.A., Asilbekova D.T., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. Study of the lipids of waste production of tenestrol and kufestrol // Abstracts of 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, 2021. P. 86.
15. Патент № 458 (РУз). Способ получения средства «Тефэстрол», обладающего эстрогенной активностью / А.У. Маматханов, А.И. Саидходжаев, Л.А. Головина, М.-Р.И. Шамсутдинов, Т.Т. Шакиров, В.М. Маликов, Б.А. Янковский, Э.А. Ващенко. – 1994.
16. Маматханов А.У. Очистка и разделение тефэстрола // Фармацевтический журнал. 2009. №2. С. 30–33.
17. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. Ташкент, 1994. 66 с.
18. Патент № 2725 (РУз). Комбинированный оральный контрацептив / Х.Н. Арипов, Х.С. Ахмедходжаева, А.У. Маматханов, Ф.Н. Джахангиров, М.Т. Тураходжаев, А.И. Саидходжаев, Д.А. Асадов, Л.Н. Твердилова, В.А. Зигизмунд. – 1995.
19. Naji Reyhani G.S., Karimi E., Oskoueian E., Homayouni-Tabrizi M., Iranshahi M. Ferutin: A phytoestrogen from *ferula* and its anticancer, antioxidant, and toxicity properties // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2021. e22713. DOI: 10.1002/jbt.22713.
20. Eidler Y.I., Genkina G.L., Shakirov, T.T. Chromato-spectrophotometric method for determining ferutin, teferin, and ferutin // Chemistry of Natural Compounds. 1976. Vol. 12. Pp. 551–553. DOI: 10.1007/BF00565182.
21. Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T., Mamatkhanov A.U. Quantitative Determination of Tefestrol in *Ferula tenuisecta* Roots // Chemistry of Natural Compounds. 2001. Vol. 37. Pp. 134–136. DOI: 10.1023/A:1012322718171.
22. Халилов Р.М., Маматханова М.А., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Очистка спиртовых экстрактов из надземной части лекарственных растений от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2016. №1. С. 36–40.

Поступила в редакцию 29 декабря 2021 г.

После переработки 18 января 2022 г.

Принята к публикации 8 мая 2022 г.

Для цитирования: Маматханов А.У., Халилов Р.М. Надземная часть *Ferula tenuisecta* – альтернативное промышленное сырье для производства субстанции тефэстрола // Химия растительного сырья. 2022. №3. С. 309–316. DOI: 10.14258/jcprm.20220310862.

*Mamatkhanov A.U.**, *Khalilov R.M.* AERIAL PART *FERULA TENUISECTA* ALTERNATIVE INDUSTRIAL RAW MATERIAL FOR THE PRODUCTION OF TEFESTROL SUBSTANCE

Institute of the chemistry of plant substances named after Acad. S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences Republic of Uzbekistan, ul. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170 (Republic of Uzbekistan), e-mail: prof.ahmad@mail.ru

The main losses of tefestrol have been identified and the advantages and disadvantages of the existing technology in the production of the substance from the aerial parts of *Ferula tenuisecta* have been established. It was found that the final product obtained by the existing technology has a green color that does not meet the requirements of the Pharmacopoeia article. The stage proposed of extraction of the sum of esters of sesquiterpene alcohols from the aerial part of *Ferula tenuisecta* and purification of the obtained extract, allowing to subsequent obtain the substance of tefestrol without green color. It has been shown that the use of activated carbon makes it possible to remove the green color of the extract. To purify tefestrol from other esters of sesquiterpene alcohols and accompanying substances, a chromatographic separation on silica gel is proposed under the following conditions: the ratio of the amount introduced into the column and the sorbent is 1 : 20; the ratio of the height of the sorption layer to the column diameter is 4 : 1; elution rate 35 l/h.m². To obtain the pharmacopoeial substance of tefestrol is proposed, crystallization of a technical product from a mixture of ethyl acetate with hexane in a volume ratio of 1 : 3. Based on the results obtained, technology has been developed for obtaining the tefestrol substance from the aerial part of *Ferula tenuisecta*. Using this technology 70.96% of the substance of tefestrol is obtained from the content in the raw material, according to the existing technology 33.9%.

Keywords: *Ferula tenuisecta*, aerial part, esters of sesquiterpene alcohols, tefestrol substance, extraction, purification, crystallization.

References

1. *Atlas dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniy Uzbekistana* [Atlas of wild medicinal plants of Uzbekistan]. URL: <https://planta-medica.uz/ferula-tenuisecta-korovin-ferula-tonkorassechennaya>. (in Russ.).
2. Kudryashev S.N. *Efiromaslichnyye rasteniya i ikh kul'tura v Sredney Azii*. [Essential oil plants and their culture in Central Asia]. Tashkent, 1937, pp. 152–158. (in Russ.).
3. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. *Chemistry of Natural Compounds*, 1995, vol. 31, pp. 645–652. DOI: 10.1007/BF01386172.
4. Nazrullaev S.S., Saidkhodzhaev A.I., Akhmedkhodzhaeva Kh.S., Syrov V.N., Rasulev B.F., Khushbaktova Z.A. *Chemistry of Natural Compounds*, 2008, vol. 44, pp. 572–577. DOI: 10.1007/s10600-008-9143-7.
5. Azimova S.S., Saidkhodzhaev A.I. *Natural Compounds*, Springer, New York, 2013, p. 110. DOI: 10.1007/978-1-4614-0539-9_40.
6. Saidkhodzhaev A.I., Golovina L.A., Malikov V.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 1991, vol. 27, pp. 701–703. DOI: 10.1007/BF00629929.
7. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 1980, vol. 16, pp. 34–36. DOI: 10.1007/BF00564873.
8. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 1979, vol. 15, pp. 135–138. DOI: 10.1007/BF00570781.
9. Saidkhodzhaev A.I., Golovina L.A., Malikov V.M., Meliboev S., Rakmankulov U. *Chemistry of Natural Compounds*, 1985, vol. 21, pp. 388–389. DOI: 10.1007/BF00574228.
10. Mamatkhanova M.A., Abdullayeva F.A., Kottenko L.D., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2021, no. 1, pp. 47–51. (in Russ.).
11. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kottenko L.D., Mamatkhanov A.U. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 269–276. DOI: 10.14258/jcprm.2019013988. (in Russ.).
12. Akhmedova Kh.Kh., Malikova M.Kh., Rakhmanberdiyeva R.K., Mamatkhanova M.A. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Razvitiye i budushcheye khimii prirodnnykh soyedineniy v Uzbekistane»*. [Proceedings of the scientific-practical conference "Development and future of the chemistry of natural compounds in Uzbekistan"]. Tashkent, 2016, pp. 154–155. (in Russ.).
13. Malikova M.Kh., Akhmedova Kh., Rakhmanberdiyeva R.K., Zhayunbaeva K.S. *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, vol. 54, pp. 10–12. DOI: 10.1007/s10600-018-2247-9.
14. Mamatkhanova M.A., Asilbekova D.T., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Abstracts of 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*, Tashkent, 2021, p. 86.
15. Patent 458 (UZ). 1994. (in Russ.).
16. Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy zhurnal*, 2009, no. 2, pp. 30–33. (in Russ.).
17. Kurmukov A.G., Akhmedkhodzhaeva Kh.S. *Estrogennyye lekarstvennyye preparaty iz rasteniy roda ferul*. [Estrogenic drugs from plants of the genus *Ferula*]. Tashkent, 1994, 66 p. (in Russ.).
18. Patent 2725 (UZ). 1995. (in Russ.).
19. Naji Reyhani G.S., Karimi E., Oskoueian E., Homayouni-Tabrizi M., Iranshahi M. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2021, e22713. DOI: 10.1002/jbt.22713.
20. Eidler Y.I., Genkina G.L., Shakirov, T.T. *Chemistry of Natural Compounds*, 1976, vol. 12, pp. 551–553. DOI: 10.1007/BF00565182.
21. Kottenko L.D., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T., Mamatkhanov A.U. *Chemistry of Natural Compounds*, 2001, vol. 37, pp. 134–136. DOI: 10.1023/A:1012322718171.
22. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Sagdullayev Sh.Sh., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2016, no. 1, pp. 36–40. (in Russ.).

Received December 29, 2021

Revised January 18, 2022

Accepted May 8, 2022

For citing: Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 3, pp. 309–316. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20220310862.

* Corresponding author.