

УДК 547.992

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ТЕНЭСТРОЛА ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *FERULA TENUISECTA*

© *М.А. Маматханова**, Р.М. Халилов, Л.Д. Котенко, А.У. Маматханов

*Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова
АН РУз, ул. Мирзо-Улугбека, 77, Ташкент, 100170 (Узбекистан),
e-mail: plant_inst@icps.org.uz; munir_05@mail.ru*

Изучены стадии экстракции суммы сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части ферулы тонкорассеченной и очистки полученного экстракта, позволяющие в последующем получить конечную субстанцию без зеленой окраски. Определен оптимальный адсорбент – активированный уголь для удаления зеленой окраски водно-спиртового экстракта из используемого сырья. Установлено, что активированный уголь необходимо добавлять в количестве 3% к массе сухого остатка экстракта. Выявлено, что для очистки кубового остатка водно-спиртового экстракта необходима пятикратная обработка экстракционным бензином в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2:1. Извлечение сложных эфиров из очищенного водного раствора целесообразно проводить трехкратной экстракцией этилацетатом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1.

Для эффективной сушки субстанции тенэстрола был использован наполнитель. По результатам проведенных экспериментов в качестве оптимального наполнителя выбрана микрокристаллическая целлюлоза в массовом соотношении от 1 : 8 до 1 : 10 к исходному сырью.

На основе полученных результатов разработана технология получения субстанции эстрогенного действия на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части ферулы тонкорассеченной, условно названная «Тенэстрол». По данной технологии получают 3,8% субстанции тенэстрола от массы сырья, которая содержит не менее 20% сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов.

Ключевые слова: ферула тонкорассеченная, надземная часть, сырье, сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов, субстанция, «Тенэстрол», адсорбент, очистка, экстракция, наполнитель, сушка.

Введение

В Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз разработаны и внедрены в практику препараты эстрогенного действия тефэстрол [1], ферулен [2], паноферол [3] и протол [4], получа-

Маматханова Мунирахон Ахматхон кизи – старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, кандидат технических наук,
e-mail: munir_05@mail.ru, bahti86.86@mail.ru

Халилов Равшанжон Муратджанович – старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, доктор технических наук,
e-mail: dr.khalilov@rambler.ru

Котенко Любовь Дмитриевна – старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: munir_05@mail.ru

Маматханов Ахматхон Умарханович – ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, доктор технических наук, профессор,
e-mail: munir_05@mail.ru

емые из корней ферулы тонкорассеченной (*Ferula tenuisecta* Eug. Korov). Однако при промышленной заготовке корней ферулы тонкорассеченной надземная часть выбрасывается. Масса надземной части растения составляет 1/3 от массы корней, и при заготовке 1 т корней ферулы тонкорассеченной выбрасывается почти 350 кг надземной части, содержащей 1.1–1.2% сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов (СЭСС). Кроме того, надземная часть растения, будучи ежегодно возобновляемым источником сырья, имеет значительные преимущества перед подземными органами. Поэтому использование надземных органов растения приветствуется в фармацевтической промышленности.

* Автор, с которым следует вести переписку.

Учитывая вышеизложенное, разработка технологии получения субстанции СЭСС из надземной части (н/ч) ферулы тонкорассеченной является актуальной задачей.

Субстанция сложных эфиров, выделенная из н/ч ферулы тонкорассеченной и условно названная «Тенэстрол», состоит из ферутина [5, 6], теферина [5, 7], ферутина [5], тенуферидина [5, 8] и фертидина [5]. Тенэстрол по требованиям проекта ВФС представляет собой порошок желтого цвета.

Проведенные в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз доклинические исследования показали, что тенэстрол проявляет выраженный эстрогенный эффект как в опытах на неполовозрелых, так и на овариоэктомированных животных, сопоставимый с аналогичным действием тефэстрола [9, 10], выделенного из корней ферулы тонкорассеченной, а также куфэстрола [11] – из н/ч ферулы кухистанской, и не уступающий эффекту синтетического эстрогенного препарата синэстрол.

Надземная часть ферулы тонкорассеченной наряду со сложными эфирами содержит сопутствующие соединения, в том числе и пигментные вещества, которые придают зеленую окраску получаемому продукту. Это подтверждается тем, что при получении СЭСС известным способом [12] конечный продукт имел зеленую окраску. Способ заключается в экстракции воздушно-сухих корней ферулы тонкорассеченной 96% этиловым спиртом, сгущении экстракта, экстракции кубового остатка этилацетатом, обработке этилацетатного извлечения 5%-ным раствором поташа, экстракции очищенной суммы сложных эфиров 1%-ным раствором КОН, извлечении сложных эфиров этилацетатом. Сгущенное этилацетатное извлечение хроматографируют на колонке смесью этилацетат/гексан = 1/3, элюат упаривают и кристаллизуют, кристаллы отделяют и сушат.

Надземные части и подземные органы растения отличаются друг от друга по химическому составу, что приводит к изменению технологии получения целевого продукта.

Для удаления сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, методом жидкостно-жидкостной экстракции сгущенный экстракт обрабатывают органическими растворителями, такими как хлороформ, этилацетат, дихлорметан, гексан и др. [13–16]. СЭСС из н/ч ферулы тонкорассеченной хорошо растворимы в органических растворителях (этиловый спирт, метиловый спирт, хлороформ, этилацетат и др.), не растворимы в гексане, экстракционном бензине и петролейном эфире. Исходя из этого, использование вышеуказанного метода невозможно, так как при обработке кубового остатка такими растворителями, как хлороформ, этилацетат, бутанол и др. наряду с сопутствующими веществами в растворитель переходят и действующие вещества, а экстракционная способность бензина и гексана недостаточна для удаления хлорофиллов и других пигментных веществ.

Известен также метод осаждения для удаления сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, который заключается в сгущении спиртового экстракта, затем к кубовому остатку при перемешивании добавляют равный объем воды либо суспензию различных адсорбентов, которые адсорбируют на своей поверхности взвешенные частицы, пигменты, смолы. В качестве адсорбентов часто используют тальк, каолин, бентонит, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и др. При этом большинство балластных веществ коагулируется и быстрее оседает [17]. Данный метод также неприемлем для использования в нашем случае, так как действующие вещества выпадают в осадок вместе с сопутствующими веществами.

Исходя из вышеизложенного, нами было решено удалять сопутствующие вещества, придающие зеленую окраску, путем обработки экстракта.

В связи с этим цель данной работы – изучение стадии экстракции СЭСС из н/ч ферулы тонкорассеченной и ее очистки, позволяющей в последующем получить конечную субстанцию, отвечающую требованиям проекта ВФС.

Экспериментальная часть

Выбор адсорбента. С целью выбора оптимального адсорбента для удаления зеленой окраски водно-спиртового экстракта из н/ч ферулы тонкорассеченной эксперименты проводили следующим образом: по 1 кг сырья экстрагировали пятикратно этиловым спиртом с концентрацией 50–95%. К объединенным экстрактам добавляли различные адсорбенты, такие как бентонит, МКЦ и активированный уголь в количестве 5% к сухому остатку, перемешивали в течение двух часов и оставляли на 24 ч. По истечении времени экстракты отфильтровывали и наличие зеленой окраски экстрактов наблюдали визуально.

Влияние количества адсорбента. Для определения количества добавляемого активированного угля, необходимого для удаления зеленой окраски экстрактов, по 1 кг сырья экстрагировали 70% этиловым спиртом.

Экстракты обрабатывали активированным углем в количестве 1–5% к сухому остатку экстракта, как описано в предыдущем эксперименте.

Влияние продолжительности обработки экстрактов. Эксперименты проводили следующим образом: по 1 кг н/ч растительного сырья экстрагировали 70% этиловым спиртом. В объединенные экстракты добавляли активированный уголь в количестве 3% к массе сухого остатка, перемешивали в течение двух часов и оставляли. Далее в интервале каждого часа пробы фильтровали и определяли наличие окраски.

Влияние степени измельченности сырья на выход сложных эфиров. Сырье измельчали и просеивали через сито с различными диаметрами отверстий. Из каждой партии брали по 0,5 кг сырья и загружали в экстракторы следующим образом: в первый экстрактор – измельченное сырье с размером частиц менее 1 мм, во второй – 1–5 мм, в третий – 5–10 мм, в четвертый – 10–15 мм и в пятый экстрактор загружали неизмельченное сырье. Экстракцию проводили пятикратно при комнатной температуре 70% этиловым спиртом, производя слив через каждые 8 ч. Экстракты объединяли и содержание сложных эфиров анализировали методом неводного титрования.

Титрование проводится в среде диметилформамида, титрант – метилат натрия (0,1 моль/л), определенное эквивалентной точки – визуальное, индикатор – тимоловый синий; переход окраски индикатора – от желтой в синюю. 1 мл раствора натрия метилата (0,1 моль/л) соответствует 0,03585 г смеси СЭСС в пересчете на ферутинин [18].

Влияние интенсификации процесса экстракции на выход сложных эфиров. По 1 кг растительного сырья семикратно экстрагировали, настаивая по 8 ч при комнатной температуре. Выход действующих веществ определяли в каждом сливе экстракта. В следующих экспериментах по 1 кг сырья экстрагировали трехкратно в динамических условиях. Экстракты объединяли, и выход сложных эфиров определяли вышеописанным методом неводного титрования.

Выделение СЭСС из водного раствора органическими растворителями и их смесями. 5 кг воздушно-сухой измельченной н/ч ферулы тонкорассеченной семикратно экстрагировали 70% этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 8 ч. Объединенный спиртовой экстракт обрабатывали активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 ч при постоянном перемешивании. Затем экстракт фильтровали и разделили на пять частей, которые сгущали отдельно до полного удаления этилового спирта. Кубовые остатки помещали в 5 делительных воронок объемом по 2 л и разбавляли водой в объемном соотношении 1 : 1. Водный раствор обрабатывали органическими растворителями пятикратной экстракцией. Полученные экстракты анализировали на содержание сложных эфиров и сопутствующих веществ.

Сушка очищенной суммы СЭСС и получение субстанции тенэстрола. По 0,5 кг воздушно-сухой измельченной н/ч ферулы тонкорассеченной семикратно экстрагировали 70% этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 8 ч, гидромодуль процесса 1 : 20. Объединенный спиртовой экстракт обрабатывали активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 часов при постоянном перемешивании. Затем экстракт фильтровали, делили на пять частей, и сгущали каждую часть отдельно до полного удаления этилового спирта. Кубовые остатки помещали в 5 делительных воронок объемом по 2 л, разбавляли водой в объемном соотношении 1 : 1 и пятикратно обрабатывали экстракционным бензином в объемном соотношении водного раствора и экстрагента 2 : 1, затем извлекали сложные эфиры трехкратной экстракцией этилацетатом в объемном соотношении водный раствор/экстрагент = 2 : 1. Объединенные этилацетатные экстракты сгущали до 1/10 части от первоначального объема, добавляли по 50 г наполнителя и анализировали.

Обсуждение результатов

Эксперименты по определению оптимального адсорбента показали, что при использовании бентонита в качестве адсорбента зеленая окраска экстракта не исчезала, при обработке экстракта МКЦ окраска удаляется, при использовании этилового спирта с низкой концентрацией, что нежелательно при экстракции СЭСС. Результаты, полученные при обработке активированным углем, удовлетворительны при использовании в качестве экстрагента 70% этилового спирта (табл. 1).

Результаты экспериментов, проведенных с целью определения количества добавляемого угля, показали, что после обработки экстракта углем в количестве 1 и 2% зеленая окраска сохранялась, а 3–5% – зеленая окраска отсутствовала. Исходя из этого определили, что активированный уголь целесообразно добавлять в количестве 3% к массе сухого остатка экстракта.

Таблица 1. Влияние адсорбента на удаление зеленой окраски экстракта *F. tenuisecta*

Адсорбент	Концентрация спирта, %								
	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Бентонит	–	+	+	+	+	+	+	+	+
МКЦ	–	–	–+	+	+	+	+	+	+
Активированный уголь	–	–	–	–	–+	+	+	+	+

Примечание. (–) – отсутствие зеленой окраски, (–+) – слабое присутствие зеленой окраски, (+) – наличие зеленой окраски.

По полученным данным экспериментов по выявлению продолжительности обработки экстрактов установили, что для полного удаления зеленой окраски водно-спиртовой экстракт н/ч ферулы тонкорассеченной необходимо обрабатывать активированным углем не менее 6 часов с учетом времени перемешивания.

Результаты изучения выхода СЭСС в зависимости от степени измельчения сырья показали, что при экстракции неизмельченного и крупноизмельченного сырья (более 5 мм) поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс проходит медленно, требуется большой расход растворителя. При очень мелком помоле сырья – менее 1 мм – процесс ускоряется, однако из-за плохой фильтруемости слоя сырья возникают трудности в осуществлении процесса. Для существующих экстракторов оптимальной степенью помола сырья является 1–5 мм.

Ранее для выделения сложных эфиров из растительного сырья экстракцию проводили этиловым спиртом с концентрацией выше 90% [1–3, 12, 19–20]. При применении вышеописанной методики экстракцию нужно проводить этиловым спиртом с концентрацией 60–75%. Однако это может привести к уменьшению выхода действующих веществ, так как эти соединения плохо растворяются в водно-спиртовых смесях. Этот недостаток можно устранить интенсификацией процесса экстракции (табл. 2).

Из результатов экспериментов, приведенных в таблице 2, следует, что при экстракции исследуемых растений 70% этиловым спиртом можно достичь выделения действующих веществ более 90%, экстрагируя сырье семикратно или интенсифицируя процесс экстракции.

За семь сливов степень извлечения составила 95,2%, что вполне приемлемо для стадии экстракции.

Результаты изучения процесса выделения СЭСС из водного раствора органическими растворителями и их смесями показало, что гексан и экстракционный бензин извлекают примерно одинаковое количество сопутствующих веществ. Хлороформ и этилацетат, наряду с сопутствующими веществами, хорошо извлекают также и сложные эфиры (рис. 1). Учитывая высокую стоимость хлороформа и гексана, в данном способе очистку экстракта проводили экстракционным бензином, а извлечение сложных эфиров – этилацетатом.

На основе результатов (рис. 1) также было установлено, что для очистки кубового остатка очищенного водно-спиртового экстракта из н/ч ферулы тонкорассеченной необходима пятикратная обработка экстракционным бензином в объемном соотношении водного раствора и экстрагента 2 : 1. Затем извлечение сложных эфиров осуществляют трехкратной экстракцией этилацетатом в объемном соотношении водного раствора и экстрагента 2 : 1.

Сушка под вакуумом является процессом трудоемким, требующим химически чистых растворителей. Кроме того, готовый продукт обладает осмояющимися свойствами. Поэтому нами было решено в процессе сушки субстанции тенэстрола использовать наполнитель. Результаты опытов по подбору оптимального наполнителя при сушке субстанции тенэстрола приведены в таблице 3.

Удовлетворительные результаты получены в опытах 7 и 8. Поэтому при получении субстанции целевого продукта микрокристаллическую целлюлозу необходимо добавлять в массовом соотношении от 1 : 8 до 1 : 10 к исходному сырью. Количество добавляемой микрокристаллической целлюлозы может колебаться в зависимости от содержания сложных эфиров в исходном сырье.

На основе полученных результатов разработан промышленный способ получения субстанции тенэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной (рис. 2).

Таблица 2. Экстракция н/ч *F. tenuisecta* 70% этиловым спиртом

Способ экстракции	Выход СЭСС, % от содержания в сырье
Пятикратная экстракция	85,2
Шестикратная экстракция	89,3
Семикратная экстракция	93,5
Экстракция с перемешиванием	95,8
Экстракция в системе подвижного экстрагента	96,2

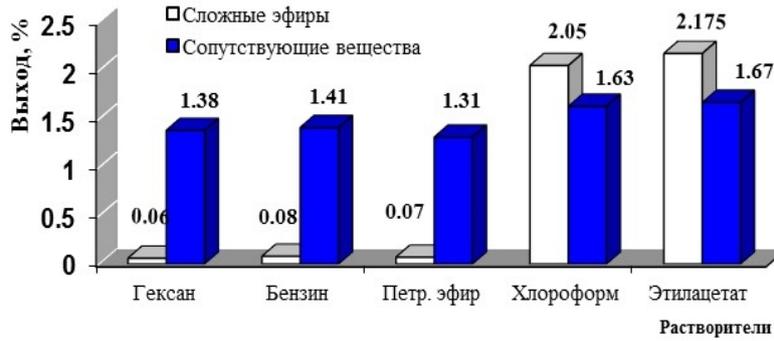


Рис. 1. Влияние растворителей на выход суммы сложных эфиров

Таблица 3. Подбор наполнителя для получения тенэстрола

№ опыта	Количество добавляемого наполнителя в соотношении наполнитель – исходное сырье	Содержание СЭСС в тенэстрале, %	Степень измельчаемости субстанции тенэстрола
Пектин яблочный			
1	1:6	18,79	Легко измельчается
2	1:8	22,00	Измельчается с усилием
3	1:10	26,29	Измельчается с усилием
4	1:12	27,96	Измельчается с усилием
5	1:14	31,69	Трудно измельчается
Микрокристаллическая целлюлоза			
6	1:6	19,23	Легко измельчается
7	1:8	21,96	Легко измельчается
8	1:10	25,79	Легко измельчается
9	1:12	28,68	Измельчается
10	1:14	31,54	Измельчается с усилием
Крахмал			
11	1:6	20,12	Измельчается с усилием
12	1:8	22,06	Измельчается с усилием
13	1:10	25,98	Трудно измельчается
14	1:12	29,02	Трудно измельчается
15	1:14	30,88	Трудно измельчается



Рис. 2. Блок-схема получения субстанции тенэстрола из н/ч ферулы тонкорассеченной

Описание технологической схемы получения субстанции тенэстрола. Измельченное сырье семикратно экстрагируют 70% этиловым спиртом при комнатной температуре, настаивая по 8 ч, гидромодуль процесса 1 : 20. Объединенные экстракты обрабатывают активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 часов при постоянном перемешивании. Очищенный экстракт отфильтровывают и сгущают до полного удаления этилового спирта.

Затем кубовый остаток разбавляют водой в объемном соотношении 1 : 1 и обрабатывают экстракционным бензином в объемном соотношении водного раствора к экстрагенту 2 : 1 при каждой экстракции. Сложные эфиры извлекают этилацетатом в объемном соотношении водного раствора к экстрагенту 2 : 1 в каждой экстракции и сгущают до 1/10 части от первоначального объема, добавляют микрокристаллическую целлюлозу при массовом соотношении от 1 : 8 до 1 : 10 к исходному сырью. Полученный продукт тщательно перемешивают до образования однородной массы, который высушивают, измельчают и просеивают.

Получают 3,8% субстанции тенэстрола от массы сырья, которая содержит не менее 20% СЭСС.

Выводы

1. Изучена стадия экстракции сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части ферулы тонкорассеченной, позволяющая в последующем получить конечную субстанцию без зеленой окраски. Определен оптимальный адсорбент – активированный уголь и его количество для удаления зеленой окраски водно-спиртового экстракта из надземной части ферулы тонкорассеченной.

2. Определены условия очистки кубового остатка водно-спиртового экстракта из надземной части ферулы тонкорассеченной и извлечения сложных эфиров, заключающиеся в пятикратной обработке экстракционным бензином в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1 с последующей трехкратной экстракцией этилацетатом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1.

3. Установлено, что при процессе сушки субстанции тенэстрола необходимо добавлять наполнитель. При этом в качестве оптимального наполнителя выбрана микрокристаллическая целлюлоза в массовом соотношении от 1 : 8 до 1 : 10 к исходному сырью.

4. Разработана технология получения субстанции эстрогенного действия на основе сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части ферулы тонкорассеченной условно названная «Тенэстрол».

Список литературы

1. Патент 458 (UZ). 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. 16.03.1994 г.
2. Патент IAP04871 (UZ). Способ получения эстрогенного средства для лечения аденомы и рака предстательной железы / А.У. Маматханов, Р.М. Халилов, Л.Д. Котенко, Ш.Ш. Сагдуллаев, Ж. Режепов, Ф.Н. Джахангиров, В.Н. Сыров, С.С. Назруллаев, А.М. Нигматуллаев, А.И. Саидходжаев, Н.Д. Абдуллаев. 30.05.2014.
3. Патент 2580 (UZ). Способ получения паноферола / А.У. Маматханов, А.И. Саидходжаев, Б.Х. Юсупов, М.Т. Тураходжаев, Л.Д. Котенко, А.Ю. Кушмурадов, Х.С. Ахмедходжаева, В.М. Маликов. 1995.
4. Патент 4066(UZ). Способ выращивания сельскохозяйственной птицы / Р.А. Рафиков, А.У. Маматханов, М.Т. Тураходжаев, Х.Н. Арипов, А.И. Саидходжаев, Л.Д. Котенко. 1997.
5. Саидходжаев А.И. Терпеноиды растений рода *Ferula* L.: дис. ... докт. хим. наук. Ташкент, 1984. 386 с.
6. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Строение ферутина // Химия природных соединений. 1972. №4. С. 559–563.
7. Хасанов Т.Х., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Строение теферина – нового сложного эфира из корней *Ferula tenuisecta* // Химия природных соединений. 1974. №4. С. 528–529.
8. Саидходжаев А.И. Строение тенуферина, тенуферина и тенуферидина // Химия природных соединений. 1978. №1. С. 70–75.
9. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. Ташкент, 1994. 66 с.
10. Ахмедходжаева Х.С. Исследование эстрогенной активности веществ, выделенных из флоры Средней Азии: дис. ... докт. мед. наук. М., 1987. 280 с.
11. Назрулаев С.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Эстрогенная активность суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов, выделенных из ферулы кухистанской и ферулы тонкорассеченной // Химико-фармацевтический журнал. 2000. №10. С. 25–27.
12. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. and Kotenko L.D. Technology for isolating estrogen preparation ferulen from *Ferula tenuisecta* roots // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2009. Vol. 43. N10. Pp. 575–578. DOI: 10.1007/s11094-010-0353-5.
13. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. Terpenoids of plants of the *Ferula* genus. I. Natural carotane derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1995. N31. Pp. 645–652.

14. Головина Л.А., Саидходжаев А.И., Маликов В.М. Сложные эфиры *Ferula rubroarenosa* // Химия природных соединений. 1978. №6. С. 712–715.
15. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Технология получения куфэстрола из надземной части *Ferula kuhistanica* // Химия и химическая технология. 2017. №3. С. 66–69.
16. Маматханова М.А., Кариева Ё.С., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Очистка сложных эфиров сесквитерпеновых спиртов из надземной части *Ferula angrenii* методом жидкостно-жидкостной экстракции // Фармацевтический журнал. 2017. №2. С. 76–80.
17. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М., 1991. 656 с.
18. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Методики качественного и количественного анализа суммы сложных эфиров из корней *Ferula tenuisecta* // Химия растительного сырья. 2009. №1. С. 89–92.
19. Патент 4305 (UZ). Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью «Зофарол» / А.У. Маматханов, А.И. Саидходжаев, Х.Г. Ахмедходжаева, М.А. Нагиметдинова, Л.Д. Котенко. 1996.
20. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Изучение процесса экстракции суммы сложных эфиров из *Ferula kuhistanica* // Узбекский химический журнал. 2010. №4. С. 18–22.

Поступила в редакцию 11 апреля 2018 г.

После переработки 19 октября 2018 г.

Принята к публикации 27 октября 2018 г.

Для цитирования: Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Разработка технологии получения субстанции тенэстрола эстрогенного действия из надземной части *Ferula Tenuisecta* // Химия растительного сырья. 2019. №1. С. 269–276. DOI: 10.14258/jcprtm.2019013988.

*Mamatkhanova M.A.**, Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U. THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING OF TENESTROL SUBSTANCE OF ESTROGENIC ACTION FROM THE AERIAL PARTS OF *FERULA TENUISECTA*

Institute of Plant Chemistry Academician S.Yu. Yunusov Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbek st., 77, Tashkent, 100170 (Uzbekistan), e-mail: plant_inst@icps.org.uz; munir_05@mail.ru

Extraction of the sum of esters of the sesquiterpene alcohols from the aerial part of *Ferula tenuisecta* and purification of obtained extract were studied, allowing in following to get the final substance without green coloration. It was determined the optimum adsorbent – actuated coal and its amount for removing the green coloration of water-alcohol extract from used raw materials. It was found that for the purification of the bottoms of water-alcohol extract, five-fold treatment with extractive petrol in a volume ratio of water solution – solvent 2:1 is necessary, and for extraction esters from a purified water solution – three-fold extraction with ethyl acetate in a volume ratio of water solution – solvent 2:1.

It was used a filler to effective drying the substance of Tenestrol. The microcrystalline cellulose in a weight ratio from 1:8 to 1:10 to the raw material was chosen as the optimum filler.

Technology for obtain of substance of esters of sesquiterpene alcohols with estrogenic action from the aerial part of *Ferula tenuisecta* was developed and called “Tenestrol”. From this technology substance “Tenestrol” with yield of 3.8% by weight of the raw material is obtained, which contains not less 20% of the esters.

Key words: *Ferula tenuisecta*, aerial part, raw material, esters of sesquiterpene alcohols, substance, “Tenestrol”, adsorbent, purification, extraction, filler, drying.

References

1. Patent 458 (UZ). 1994. (in Russ.).
2. Patent IAP04871 (UZ). 2014. (in Russ.).
3. Patent 2580 (UZ). 1995. (in Russ.).
4. Patent 4066(UZ). 1997. (in Russ.).
5. Saidkhodzhaev A.I. *Terpenoidy rasteniy roda Ferula L. : dissertatsiya doktora khimicheskikh nauk*. [Terpenoids of plants of the genus *Ferula L.*: dissertation of the doctor of chemical sciences]. Tashkent, 1984, 386 p. (in Russ.).
6. Saidkhodzhaev A.I., Nikonov G.K. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1972, no. 4, pp. 559–563. (in Russ.).
7. Khasanov T.KH., Saidkhodzhaev A.I., Nikonov G.K. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1974, no. 4, pp. 528–529. (in Russ.).
8. Saidkhodzhaev A.I. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1978, no. 1, pp. 70–75. (in Russ.).
9. Kurmukov A.G., Akhmedkhodzhaeva KH.S. *Estrogennyye lekarstvennyye preparaty iz rasteniy roda ferul*. [Estrogenic drugs from plants of the genus *Ferul*]. Tashkent, 1994, 66 p. (in Russ.).
10. Akhmedkhodzhaeva KH.S. *Issledovaniye estrogennoy aktivnosti veshchestv, vydelennykh iz flory Sredney Azii: dis. ... dokt. med. nauk*. [Research of the estrogenic activity of the substances allocated from flora of Central Asia: dissertation of the doctor of medical sciences]. Moscow, 1987, 280 p. (in Russ.).
11. Nazrulayev S.S., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2000, no. 10, pp. 25–27. (in Russ.).
12. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U., Kotenko L.D. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, vol. 43, no. 10, pp. 575–578. DOI: 10.1007/s11094-010-0353-5.
13. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. *Chemistry of Natural Compounds*, 1995, no. 31, pp. 645–652.
14. Golovina L.A., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1978, no. 6, pp. 712–715. (in Russ.).
15. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U. *Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2017, no. 3, pp. 66–69. (in Russ.).
16. Mamatkhanova M.A., Kariyeva O.S., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy zhurnal*, 2017, no. 2, pp. 76–80. (in Russ.).
17. Murav'yeva D.A. *Farmakagnoziya*. [Pharmacognosia]. Moscow, 1991, 656 p. (in Russ.).
18. Kotenko L.D., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2009, no. 1, pp. 89–92. (in Russ.).
19. Patent 4305 (UZ). 1996. (in Russ.).
20. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U. *Uzbekskiy khimicheskiy zhurnal*, 2010, no. 4, pp. 18–22. (in Russ.).

Received April 11, 2018

Revised October 19, 2018

Accepted October 27, 2018

For citing: Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 269–276. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2019013988.

* Corresponding author.