

УДК 547.672. 633.511:631.8

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ СИЛЕКБИНА НА ОСНОВЕ ЭКДИСТЕРОИДОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *SILENE BRAHUICA*

© Р.М. Халилов*, М.Р. Якубова

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

Изучен процесс экстракции экидистерона из надземной части *Silene brahuica*. На основании результатов исследований установлены следующие условия экстракции: экстрагент – 90%-ный этиловый спирт, размер частиц сырья – не более 5 мм и температура процесса – 20–30 °С. Предложена пятикратная экстракция экидистерона из надземной части *Silene brahuica*. Для очистки экстракта предложена последовательная жидкостно-жидкостная экстракция, по которой концентрированный экстракт разбавляют водой и для удаления гидрофобных примесей трехкратно обрабатывают экстракционным бензином, затем для удаления гидрофильных примесей шестикратно экстрагируют бутанолом. Для эффективной сушки субстанции силекбина был использован наполнитель, в качестве которого выбрана микрокристаллическая целлюлоза в массовом соотношении 1 : 2 к сухому остатку высушиваемого водного раствора. Разработана технология получения субстанции адаптогенного и иммуностимулирующего препарата «Силекбин» из надземной части *Silene brahuica*, которая апробирована на полупромышленных установках Опытного производства Института химии растительных веществ.

Ключевые слова: *Silene brahuica*, смолевка брагуйская, экидистероиды, экстрактивные вещества, экстракция, очистка, технология.

Работа выполнена в рамках прикладного проекта № ФА-А11-Т113 «Создание препарата Ферулен для лечения аденомы и рака предстательной железы, также гепатопротекторного и адаптогенного препаратов из местных растений *Ammothamnus lehmannii* и *Silene brahuica*».

Введение

Экидистероиды в последние годы интенсивно изучаются в качестве перспективных лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний. Показан анаболический эффект экидистероидов, таких как экидистерона, циастерона, туркестерона, витикостерона [1, 2]. Имеются данные о сахароснижающем и гипохолестеринемическом эффектах экидистероидов [3, 4]. Экидистероиды также улучшают эффект нервной системы и функцию почек [5, 6], оказывает противосудорожное действие на тонические судороги [7], улучшают желчеотделительную функцию печени [8], обладают антиаритмическим [9], иммуностимулирующим [10], антигельминтным [11] и антиоксидантным [12] свойствами. Такой широкий спектр биологической активности экидистероидов позволяет разработать на их основе новые эффективные препараты.

Одним из экидистероидсодержащих растений является *Silene brahuica* Voiss (Смолевка брагуйская) – семейства *Caryophyllaceae* (Гвоздичные). Из *S. brahuica* выделен и идентифицирован ряд экидистероидов, таких как экидистерон, интегристерон А, силенеозиды (А, В, С, D, E, F, G) и др. [13–22]. Из надземной части

Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru
Якубова Мохира Рахимовна – химик-аналитик экспериментально-технологической лаборатории, e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

(н/ч) *S. brahuica* впервые выделен циклический полиол – D-пинитол [23]. Также изучен и определен жирнокислотный состав ацилсодержащих липидов этого растения. Выявлены некоторые различия в составе жирных кислот нейтральных липидов и фосфолипидов [24].

* Автор, с которым следует вести переписку.

На основе экидистерона н/ч *S. brahuica* в Институте химии растительных веществ разработан препарат «Силекбин», который представляет собой порошок светло-коричневого цвета, запах слабый, своеобразный, вкус горьковатый. Субстанция силекбина содержит не менее 5.0% экидистерона (2 β ,3 β ,14 α ,20R,22R,25-гексагидрокси-5 β -холестен-7-он-6; C₂₇H₄₄O₇).

Изучение биологической активности силекбина показало, что при его введении мышам одновременно с иммунизацией их эритроцитами барана экидестероиды стимулируют процесс первичного антителообразования, существенно увеличивая в селезенке количество антителообразующих клеток. Под действием исследуемого препарата также достоверно возрастают клеточность центральных и периферических органов иммунитета, содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови. Достаточно четкое иммуностимулирующее действие силекбина проявляется и в модельных опытах, воспроизводящих состояние вторичных иммунодефицитов (острый токсический гепатит, облучение в сублетальной дозе). По своей активности силекбин во всех проведенных экспериментах проявил более выраженный эффект, чем взятый для сравнения препарат иммунал [25]. Силекбин как актопротекторное средство превосходит экидистен (созданный на основе экидистерона), сапарал, экстракт элеутерококка, бемитил в количественном отношении и качественно отличается от действия неробола (оказывает эффект при однократном введении, не проявляет специфических гормональных свойств) и фенамина (более эффективно действует при многократном введении и не истощает пластические и энергетические ресурсы мышечной ткани) [26].

Цель исследования – разработка технологии производства субстанции силекбина из н/ч *S. brahuica*, обладающей иммуностимулирующим и актопротекторным действием.

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментов было заготовлено сырье из н/ч *S. brahuica*, собранной в период 20–25 июня 2019 г. в верховьях Кизилчасай и Чадаксай (южные склоны Чаткальского хребта Ташкентской области).

При проведении экспериментов количественное определение экидистерона проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, описанной в [26].

С целью проведения эффективной экстракции были изучены параметры, влияющие на выход экидистерона из н/ч *S. brahuica* с содержанием экидистерона в сырье 0.2%, такие как подбор селективного экстрагента, измельченность сырья, температура и динамика процесса.

Загруженную по 0.5 кг в четыре экстрактора измельченную н/ч *S. brahuica* семикратно экстрагировали этиловым спиртом различной концентрации. Экстракты объединяли, отфильтровывали и анализировали. На основании результатов подбирали селективный растворитель для процесса экстракции экидистерона из н/ч *S. brahuica*.

Далее изучали влияние степени измельчения сырья на выход экидистерона в процессе экстракции, для чего измельченное сырье пропускали через сито диаметрами отверстий по размерам 1, 5, 10 мм. По 0.5 кг сырья экстрагировали 90% этиловым спиртом семикратно, настаивая по 8 ч. Полученные спиртовые извлечения объединяли, отфильтровывали и анализировали.

Для изучения влияния температуры на выход суммы экстрактивных веществ и экидистерона при 20, 30, 40, 50, 60 °С в термостат установили емкость вместимостью 2.0 л, загрузили 0.5 кг воздушно-сухого измельченного сырья и проводили экстракцию 90% этиловым спиртом семикратно, настаивая по 8 ч. Экстракты объединяли, отфильтровывали и анализировали.

Кинетику процесса экстракции экидестероидов изучали экспериментами, проведенными следующим образом: по 0.5 кг измельченной н/ч *S. brahuica* загружали в семь экстракторов и извлечение экидистерона проводили 90% этиловым спиртом при комнатной температуре в течение следующего времени: в первом экстракторе – в течение 1 ч; во втором – 2 ч; в третьем – 3 ч; четвертом – 4 ч; пятом – 5 ч; шестом – 6 ч; седьмом – 7 ч. По истечении этого времени экстракты сливали, отфильтровывали и определяли содержание экидистерона. Изменение концентрации экидистерона в зависимости от времени настаивания при первом контакте фаз представлено на рисунке 4, из которого следует, что время, необходимое для достижения равновесной концентрации при первом контакте фаз, составляет 5 ч.

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз по 0.5 кг измельченного сырья экстрагировали в пяти экстракторах 90% этиловым спиртом в течение 5 ч (время, необходимое для установления фазового равновесия при первом контакте). Экстракты сливали и заливали свежие порции растворителя. Из

первого экстрактора экстракт сливали через 0.5 ч; из второго – через 1 ч; из третьего – через 2 ч; из четвертого – через 3 ч; из пятого – через 4 ч. Затем экстракты отфильтровывали и определяли содержание экдистерона. Содержание экдистерона в экстрактах в зависимости от времени настаивания при втором контакте фаз приведено на рисунке 4, из которого следует, что фазовое равновесие при этом достигается через 4 ч.

Таким же образом исследовали изменение концентрации экдистерона в экстракте при третьем, четвертом, пятом и шестом контактах фаз.

С целью очистки экстракта от примесей липофильного характера были проведены следующие опыты: 4 кг сырья пятикратно экстрагировали 90%-ным этиловым спиртом. Полученные экстракты объединяли, фильтровали и концентрировали до 2 л. Затем концентрат разбавляли 4 л воды и для удаления остатка спирта концентрировали до 4 л. Водный раствор экдистероидов разделили ровно на 4 части, каждую порцию обрабатывали различными органическими растворителями пятикратно по 200 мл. Очищенные от липофильных веществ водные растворы разбавляли водой в объемном соотношении 1 : 1 и обратно концентрировали до половины первоначального объема, затем анализировали на содержание экдистерона, а также на выход сопутствующих веществ.

Для изучения динамики процесса очистки экдистероидов от сопутствующих веществ водный раствор из 1.0 кг сырья, полученного вышеприведенным методом, обрабатывали экстракционным бензином 5 раз по 400 мл. Каждое извлечение высушивали до достижения постоянного веса и анализировали. Далее очищенный водный раствор разделили на 6 частей и экстрагировали различными органическими растворителями и их смесями по 50 мл десятикратно в одинаковых условиях. Извлечения обезвоживали сернокислым натрием, отгоняли растворитель под вакуумом, сушили до постоянного веса и анализировали. По результатам данного исследования определен селективный растворитель для извлечения экдистерона из водного раствора.

Опыты по подбору наполнителя и его количества для сушки экдистероидов проводили по следующей методике: по 1.0 кг измельченной н/ч *S. brahuica* экстрагировали в трех экстракторах пятикратно этиловым спиртом, объединенные извлечения упаривали и разбавляли водой в соотношении 1 : 1. Спиртоводные растворы помещали в делительные колонки и обрабатывали трехкратно бензином. Очищенные растворы экстрагировали бутанолом по 100 мл шесть раз. Объединенные экстракты из каждой колонки сгущали, смешивали с разным количеством крахмала, сахара и микрокристаллической целлюлозы. Полученные массы сушили и анализировали.

Обсуждение результатов

Результаты исследований по подбору селективного экстрагента для извлечения экдистероидов из н/ч *S. brahuica* показали, что с уменьшением концентрации этилового спирта до 80% выход экдистероидов повышается, но незначительно. Однако выход экстрактивных веществ увеличивается существенно. Поэтому для получения экстракта с высоким содержанием экдистероидов и с меньшим количеством сопутствующих веществ в качестве экстрагента выбрали 90% этиловый спирт (рис. 1).

При изучении выхода экдистероидов в зависимости от степени измельчения сырья выявили, что при экстракции неизмельченного и крупноизмельченного сырья поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс проходит медленно. При очень мелком помоле сырья – менее 1 мм процесс ускоряется, однако из-за плохой фильтруемости слоя сырья возникают трудности в осуществлении процесса. Оптимальной степенью помола сырья выбрали размер не более 5 мм (рис. 2).

При экстракции при разном температурном режиме, но в одинаковых условиях установили, что повышение температуры существенно не влияет на выход экдистерона. С повышением температуры выход экстрактивных веществ увеличивается, но количество экдистероидов почти не меняется. То есть при экстракции в условиях комнатной температуры (20–30 °С) извлечение экдистероидов мало отличается от экстракции с подогревом, кроме того, повышение температуры отрицательно влияет на чистоту экстракта, т.к. усиливается извлечение балластных веществ. Выделение экдистероидов из такого экстракта затрудняется, поэтому экстрагирование при комнатной температуре наиболее оптимально, так как обеспечивает высокий выход конечного продукта и не требует дополнительных энергозатрат. Поэтому для получения экстракта с высоким содержанием экдистероидов и с меньшим количеством сопутствующих веществ выбрали экстракцию при температуре 20–30 °С (рис. 3).

При извлечении биологически активного соединения из растительного сырья недостаточное время контакта сырья с растворителем уменьшает выход продукта, а чрезмерное увеличение времени контакта приводит к получению экстрактов с большим содержанием сопутствующих веществ, что затрудняет дальнейшие технологические операции. Для определения длительности экстрагирования изучена динамика процесса экстракции 90% этиловым спиртом, для чего анализировалось изменение концентрации экидистерона во времени. Из результатов, приведенных на рисунке 4, следует, что при первом контакте фаз время составило 5 ч, при втором контакте фаз – 4 ч, при третьем – 3 ч, при четвертом – 2 ч, при пятом и шестом – 1 ч (рис. 4).

Из рисунка 4 также следует, что при пятом и шестом контактах фаз выход экидистерона незначительный. За пять сливов степень извлечения составила 95.9%, что вполне приемлемо для стадии экстракции. Поэтому выбрали пятикратную экстракцию.

В экстракт наряду с экидестероидами переходят сопутствующие вещества, такие как хлорофиллы, эфирные масла, красящие, смолистые и др. В связи с этим очистку сгущенного экстракта из н/ч *S. brahuica* осуществляли с использованием метода жидкостно-жидкостной экстракции. Основным приемом этой очистки является правильный подбор полярности растворителей на различных стадиях технологического цикла обработки полупродуктов, т.к. степень растворимости веществ в растворителях зависит от силы молекулярного взаимодействия между ними. В качестве растворителя для очистки экстракта от сопутствующих веществ и для извлечения действующих веществ применяют органические растворители или их смеси, несмешивающиеся с водой, такие как гексан, экстракционный бензин, хлороформ, этилацетат, бутанол и др.

Исходя из вышеизложенного, проводили исследование по очистке экстракта от липидов и липофильных пигментов, при котором выявили, что при обработке этилацетатом, бензолом и хлороформом выход сопутствующих веществ наибольший, но данные растворители вместе с сопутствующими веществами также хорошо извлекают экидестерон. При обработке бензином потери экидестерона меньше. Поэтому для очистки экстракта было решено использовать экстракционный бензин (табл.).

Изучение динамики очистки сгущенного экстракта из н/ч *S. brahuica* показало, что для практически исчерпывающего удаления сопутствующих веществ необходимо не менее трех экстракций экстракционным бензином (рис. 5).

После обработки экстракционным бензином в водном растворе остается еще большое количество углеводов, дубильных, красящих и других веществ, близких по своим физико-химическим свойствам экидестерону. В связи с этим необходимо провести предварительную очистку от значительной части этих соединений. В этом случае повторное применение метода жидкостно-жидкостной экстракции для удаления примесей гидрофильного характера дает положительные результаты. Для этого из очищенного раствора экидестероиды экстрагируют соответствующим растворителем. В этом случае сопутствующие вещества гидрофильного характера остаются в маточном растворе.

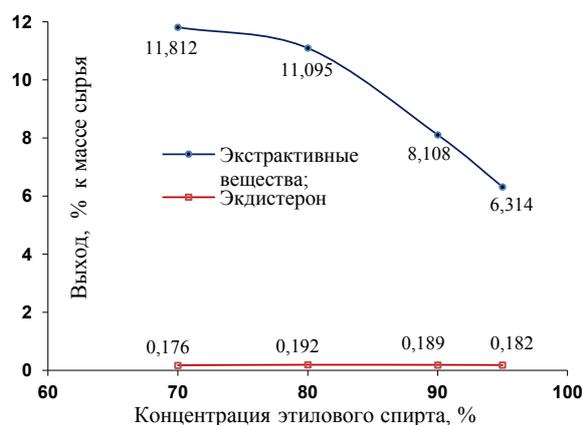


Рис. 1. Выход экидистерона из н/ч *S. brahuica* в зависимости от концентрации этилового спирта

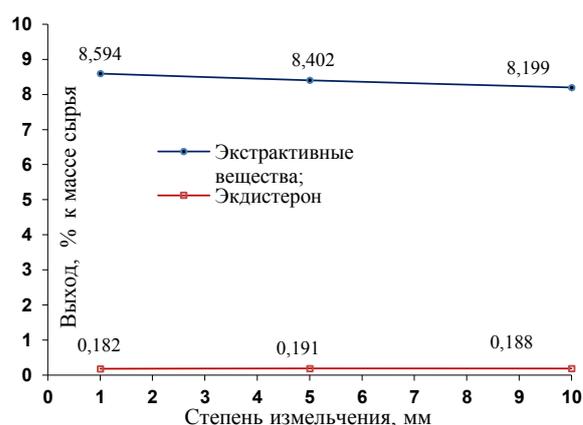


Рис. 2. Выход экидистерона из н/ч *S. brahuica* в зависимости от степени измельчения сырья

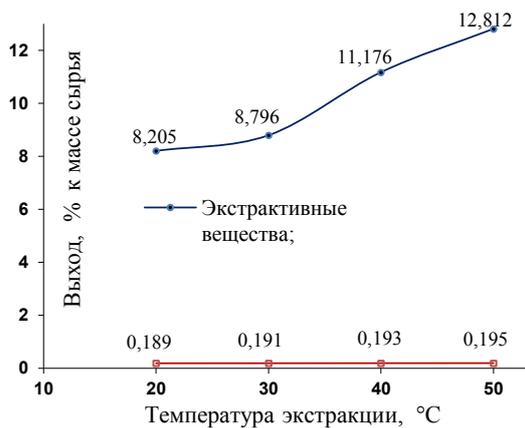


Рис. 3. Выход экидистерона из н/ч *S. brahuica* в зависимости от температуры при экстракции

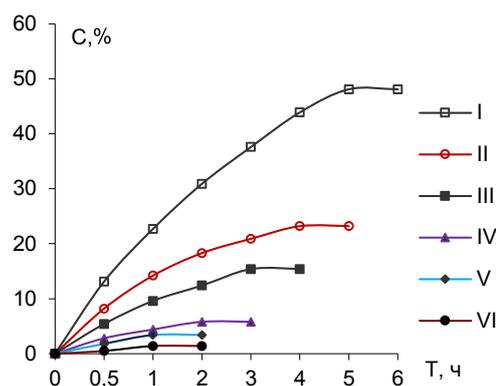


Рис. 4. Выход экидистерона во времени из н/ч *S. brahuica*. I – первый контакт фаз, II – второй контакт фаз, III – третий контакт фаз, IV – четвертый контакт фаз, V – пятый контакт фаз, VI – шестой контакт фаз

Учитывая вышеизложенное, дальнейшее исследование проводили в направлении извлечения экидистерона из очищенного водного раствора, на основании результатов которого рекомендуем шестикратную экстракцию бутанолом (рис. 6).

После сушки бутанольного экстракта получена гигроскопичная субстанция силекбина. Поэтому при сушке бутанольного экстракта было решено добавлять наполнитель в необходимом количестве для получения хорошо высушиваемой и стабильной при хранении субстанции. По результатам исследования в качестве наполнителя выбрали микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) в массовом соотношении 1 : 2 к сухому остатку высушиваемого водного раствора.

Влияние растворителей на очистку экстракта из н/ч *S. brahuica*

Растворитель	Выход экидистерона, % от содержания в сырье	Извлекаемые сопутствующие вещества, % к массе сырья
Хлороформ	9.586	1.514
Бензол	10.605	1.589
Бензин	3.198	0.695
Этилацетат	16.310	3.208

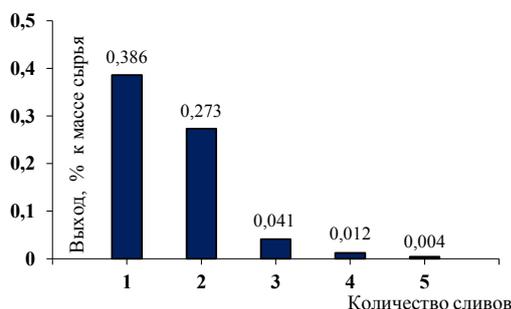


Рис. 5. Динамика извлечения сопутствующих веществ из сгущенного экстракта из н/ч *S. brahuica*

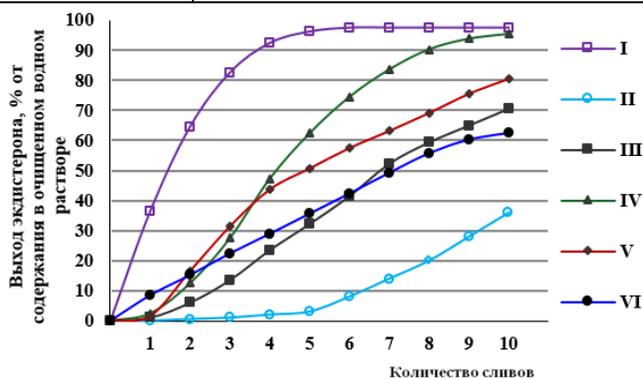


Рис. 6. Динамика извлечения экидистерона из водного раствора различными органическими растворителями и их смесями I – *n*-бутиловый спирт, II – хлороформ – этиловый спирт (1 : 1), III – хлороформ – изопропиловый спирт (2 : 1), IV – хлороформ – изопропиловый спирт (1 : 1), V – экстракционный бензин – *n*-бутиловый спирт (1 : 1), VI – экстракционный бензин – изопропиловый спирт (1 : 1)

Перед добавлением МКЦ густой бутанольный экстракт, доведенный до постоянного веса, растворяют в воде. Затем раствор упаривают до половины объема, смешивают с МКЦ и сушат в сушильном шкафу при температуре 70–80 °С 2–3 ч. Этот процесс обеспечивает равномерное смешивание биологически активных веществ с МКЦ, а также удаление остаточного количества бутанола.

В результате проведенных исследований разработана технология получения субстанции адаптогенного и иммуностимулирующего препарата «Силекбин» из н/ч *S. brahuica* (рис. 7).

50.0 кг измельченной воздушно-сухой н/ч *S. brahuica* пятикратно экстрагируют 90%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. Отфильтрованный и объединенный спиртовый экстракт в количестве 800.0 л сгущают до 15.0 л. Кубовый остаток разбавляют 15.0 л воды. Из водного раствора гидрофобные примеси удаляют обработкой экстракционным бензином 3 раза по 30.0 л. Затем из очищенного раствора экидистерон экстрагируют бутанолом шестикратно по 30.0 л, который упаривают до полного удаления растворителя, затем добавляют 10 л воды и снова упаривают до половины объема добавленной воды. Водный раствор экидистерона перемешивают с 1.5 кг МКЦ и сушат. Получают 2.25 кг субстанции силекбина с содержанием экидистерона 5%.

Данная технология апробирована на полупромышленных установках Опытного производства Института химии растительных веществ с получением 5 серий образцов субстанции силекбина одинаковых по качеству.

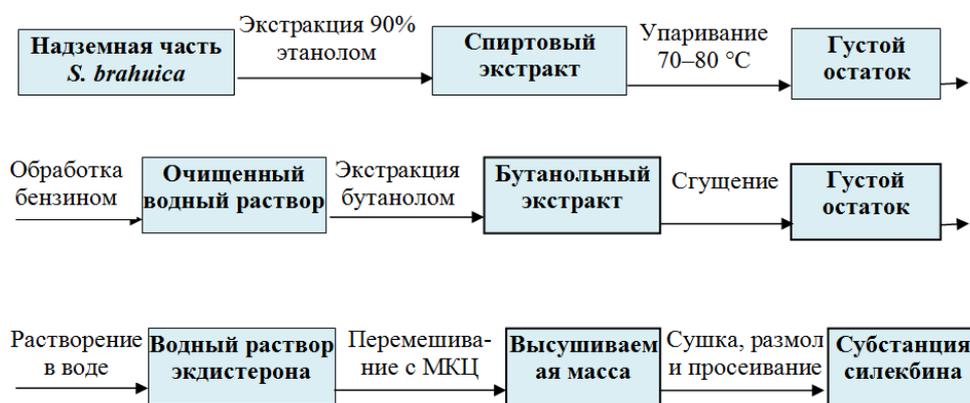


Рис. 7. Блок-схема выделения субстанции силекбина

Выводы

1. Изучен процесс экстракции экидистерона из н/ч *S. brahuica*. Установлено, что для эффективной экстракции сырье необходимо измельчать до размера частиц 5 мм, затем пятикратно экстрагировать 90% этиловым спиртом при комнатной (20–30 °С) температуре. При этом степень извлечения составляет 95.9%, что вполне приемлемо для стадии экстракции.

2. Определены условия очистки кубового остатка водно-спиртового экстракта из н/ч *S. brahuica* и извлечения экидистерона, заключающиеся в трехкратной обработке экстракционным бензином в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 1 : 1 с последующей шестикратной экстракцией бутанолом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1.

3. Установлено использование наполнителя в процессе сушки субстанции силекбина. При этом в качестве оптимального наполнителя выбрана микрокристаллическая целлюлоза в массовом соотношении 1 : 2 к сухому остатку высушиваемого водного раствора.

4. На основании результатов исследований разработана технология получения субстанции адаптогенного и иммуностимулирующего препарата «Силекбин» из н/ч *S. Brahuica*, обеспечивающая получение стабильного по качеству и составу готового продукта.

Список литературы

1. Сыров В.Н. Сравнительное изучение анаболической активности фитоэкидистероидов и стеранаболов в эксперименте // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 34. №4. С. 31–34.

2. Isenmann E., Ambrosio G., Joseph J.F., Mazzarino M., Torre X., Zimmer P., Kazlauskas R., Goebel C., Botrè F., Diel P., Par M.K. Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans // *Archives of Toxicology*. 2019. Vol. 93. Pp. 1807–1816. DOI: 10.1007/s00204-019-02490-x.
3. Кутепова Т.А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Саатов З. Гипогликемическая активность суммы фитоекдистероидов из *Ajuga turkestanica* // *Химико-фармацевтический журнал*. 2001. Т. 35. №11. С. 24–25.
4. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Характеристика нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции при целиакии у детей // *Педиатр*. 2013. Т. 4. №3. С. 47–51.
5. Catalan R.E., Aragones M.D., Fodoy J.E., Martinez A.M. Ecdysterone induces acetylcholinesterase in mammalian brain // *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*. 1984. Vol. 78. Pp. 193–195. DOI: 10.1016/0742-8413(84)90068-9.
6. Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Фармакотерапевтический эффект фитоекдистероидов и неробола при токсическом поражении почек в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001. №4. С. 56–58.
7. Hanaya R., Sasa M., Ishihara K., Akimitsu T., Iida K., Amano T., Serikawa T., Arita K., Kurisu K. Antiepileptic Effects of 20-Hydroxyecdysone on Convulsive Seizures in Spontaneously Epileptic Rats // *Japanese Journal of Pharmacology*. 1997. Vol. 74. Pp. 331–335. DOI: 10.1016/S0021-5198(19)31366-6.
8. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Султанов М.Б. Действие фитоекдистероидов на желчеотделительную функцию печени в норме и при экспериментальном гепатите // *Фармакология и токсикология*. 1986. №3. С. 100–103.
9. Курмуков А.Г., Ермишина О.А. Влияние экдистерона на экспериментальные аритмии, изменения гемодинамики и сократимости миокарда, вызванные окклюзией коронарной артерии // *Фармакология и токсикология*. 1991. №1. С. 27–29.
10. Shakhmurova G.A., Mamadalieva N.Z., Zhanibekov A.A., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Effect of total ecdysteroid preparation from *Silene viridiflora* on the immune state of experimental animals under normal and secondary immunodeficiency conditions // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2012. Vol. 46. Pp. 222–224. DOI: 10.1007/s11094-012-0766-4.
11. Исламова Ж.И., Каминский И.П., Хушбактова З.А., краснов Е.А., Осипова С.О., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка антигельминтного действия некоторых природных соединений из флоры Центральной Азии // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. 2013. №4. С. 34–38.
12. Kuzmenko A.I., Niki E., Noguchi N. New functions of 20-hydroxy-ecdysone in lipid peroxidation // *Journal of Oleo Science*. 2001. Vol. 50. Pp. 497–506. DOI: 10.5650/jos.50.497.
13. Dzhukharova M.K., Saatov, Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene*. XVIII. 2-Deoxyecdysone 20,22-monoacetone from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1991. Vol. 27. Pp. 207–209. DOI: 10.1007/BF00629760.
14. Sadikov Z.T., Saatov Z. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene* XX. Integristerone A 25-acetate from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1999. Vol. 35. Pp. 440–441. DOI: 10.1007/BF02282513.
15. Sadikov Z.T., Saatov Z., Girault J.P., Lafont R. Silenoside H, a new phytoecdysteroid from *Silene brahuica* // *Journal of Natural Products*. 2000. Vol. 63. Pp. 987–988. DOI: 10.1021/np990609h.
16. Saatov Z., Gorovits M.B., Abdullaev N.D., Usmanov B., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene*. IV. Sileneoside C - A galactoside of intergristerone A from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1982. Vol. 18. Pp. 193–196. DOI: 10.1007/BF00577192.
17. Saatov Z., Gorovits M.B., Abdullaev N.D., Usmanov B., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene*. V. Sileneoside B - An ecdysterone digalactoside from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1982. Vol. 18. Pp. 578–582. DOI: 10.1007/BF00575041.
18. Saatov Z., Abdullaev N.D., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene*. VII. Sileneoside D – ecdysterone 3-O- α -D-galactopyranoside from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1984. Vol. 20. Pp. 700–703. DOI: 10.1007/BF00580027.
19. Dzhukharova M.K., Saatov Z., Abdullaev N.D. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene* XVI. 5 α -sileneoside E From *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1995. Vol. 31. Pp. 207–210. DOI: 10.1007/BF01170207.
20. Dzhukharova M.K., Saatov Z., Abdullaev N.D., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of the plants of the genus *Silene* XV. Silenoside F - Brahuisterone 3-O- β -D-glucopyranoside from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1994. Vol. 30. Pp. 680–683. DOI: 10.1007/BF00630602.
21. Sadykov Z.T., Saatov Z. Phytoecdysteroids of plants of the *Silene* genus. XIX. The structure of sileneoside G. // *Chemistry of Natural Compounds*. 1998. Vol. 34. Pp. 602–604. DOI: 10.1007/BF02319284.
22. Dzhukharova M.K., Tashkhodzhaev B., Saatov Z., Abdullaev N.D. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Silene* XIV. Brahuisterone from *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1993. Vol. 29. Pp. 484–489. DOI: 10.1007/BF00630575.
23. Альмагамбетов А.М., Темиргазиев Б.С., Заварзин И.В., Качала В.В., Кудабаева П.К., Тулеуов Б.И., Адекенов С.М. Новый перспективный растительный источник D-пинитола, обладающего антидиабетическими и гипогликемическими свойствами // *Химия растительного сырья*. 2016. №3. С. 79–84. DOI: 10.14258/jcrpm.2016031004.
24. Tolibaev I., Mukhamedova K.S., Glushenkova A.I. Lipids of *Silene brahuica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1993. Vol. 29. Pp. 444–446. DOI: 10.1007/BF00630566.

25. Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка иммуностропного действия суммарных экистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* // Иммунология. 2013. №1. С. 24–26.
26. Джахангирова М.А. Фармакологическое исследование суммарных экистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica*, *Silene viridiflora* и *Ajuga turkestanica* в качестве актопротекторных средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2007. 25 с.
27. Abdukadirov I.T., Yakubova M.R., Nuriddinov Kh.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T. Ecdysterone and turkesterone in *Ajuga turkestanica* determined by HPLC // Chemistry of Natural Compounds. 2005. Vol. 41. Pp. 484–489. DOI: 10.1007/s10600-005-0184-x.

Поступила в редакцию 31 декабря 2020 г.

После переработки 17 мая 2021 г.

Принята к публикации 19 мая 2021 г.

Для цитирования: Халилов Р.М., Якубова М.Р. Разработка технологии производства субстанции силекбина на основе экистероидов надземной части *Silene brahuica* // Химия растительного сырья. 2021. №3. С. 319–327. DOI: 10.14258/jcrpm.2021039119.

*Khalilov R.M.**, *Yakubova M.R.* DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCTION OF SUBSTANCE SILECBINE ON THE BASIS OF ECDYSTEROIDS OF THE AERIAL PARTS OF *SILENE BRAHUICA*

Acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances Uzbek Academy of Sciences, ul. Mirzo Ulugbeka, 77, Tashkent, 100170 (Uzbekistan), e-mail: r.m.khalilov@mail.ru

The process extraction of ecdysterone from the aerial parts of *Silene brahuica* was studied. On the basis results research, the following extraction conditions were established: extractant – 90% ethanol, particle size of raw material – no more than 5 mm and process temperature – 20–30 °C. A five-fold extraction of ecdysterone from the aerial parts of *Silene brahuica* is proposed. To purify of the extract, a sequential liquid-liquid extraction is proposed, according to which the concentrated extract is diluted with water and treated three times with extraction petrol to remove hydrophobic impurities, then extracted six times with butanol to remove hydrophilic impurities. For effective drying of the silekbin substance, a filler was used, as which microcrystalline cellulose was selected in a mass ratio of 1 : 2 to the dry residue of the dried water solution. The technology of obtaining the substance of the adaptogenic and immunostimulating drug "Silekbin" from the aerial parts of *Silene brahuica*, which is tested on semi-industrial installations of the Pilot production of the Institute of the Chemistry of Plant Substances, has been developed.

Keywords: *Silene brahuica*, ecdysteroids, extractive substances, extraction, purification, technology.

* Corresponding author.

References

1. Syrov V.N. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2000, vol. 34, no. 4, pp. 31–34. (in Russ.).
2. Isenmann E., Ambrosio G., Joseph J.F., Mazzarino M., Torre X., Zimmer P., Kazlauskas R., Goebel C., Botrè F., Diel P., Par M.K. *Archives of Toxicology*, 2019, vol. 93, pp. 1807–1816. DOI: 10.1007/s00204-019-02490-x.
3. Kutepova T.A., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A., Saatov Z. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2001, vol. 35, no. 11, pp. 24–25. (in Russ.).
4. Kamilova A.T., Dustmukhamedova D.Kh., Khushvaktova Z.A., Syrov V.N. *Pediatr*, 2013, vol. 4, no. 3, pp. 47–51. (in Russ.).
5. Catalan R.E., Aragones M.D., Fodoy J.E., Martinez A.M. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 1984, vol. 78, pp. 193–195. DOI: 10.1016/0742-8413(84)90068-9.
6. Syrov V.N., Khushbaktova Z.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2001, no. 4, pp. 56–58. (in Russ.).
7. Hanaya R., Sasa M., Ishihara K., Akimitsu T., Iida K., Amano T., Serikawa T., Arita K., Kurisu K. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1997, vol. 74, pp. 331–335. DOI: 10.1016/S0021-5198(19)31366-6.
8. Syrov V.N., Nabiyev A.N., Sultanov M.B. *Farmakologiya i toksikologiya*, 1986, no. 3, pp. 100–103. (in Russ.).
9. Kurmukov A.G., Yermishina O.A. *Farmakologiya i toksikologiya*, 1991, no. 1, pp. 27–29. (in Russ.).
10. Shakhmurova G.A., Mamadalieva N.Z., Zhanibekov A.A., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2012, vol. 46, pp. 222–224. DOI: 10.1007/s11094-012-0766-4.
11. Islamova Zh.I., Kaminskiy I.P., Khushbaktova Z.A., krasnov Ye.A., Osipova S.O., Syrov V.N. *Infektsiya, immunitet i farmakologiya*, 2013, no. 4, pp. 34–38. (in Russ.).
12. Kuzmenko A.I., Niki E., Noguchi N. *Journal of Oleo Science*, 2001, vol. 50, pp. 497–506. DOI: 10.5650/jos.50.497.
13. Dzhukharova M.K., Saatov Z., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1991, vol. 27, pp. 207–209. DOI: 10.1007/BF00629760.
14. Sadikov Z.T., Saatov Z. *Chemistry of Natural Compounds*, 1999, vol. 35, pp. 440–441. DOI: 10.1007/BF02282513.
15. Sadikov Z.T., Saatov Z., Girault J.P., Lafont R. *Journal of Natural Products*, 2000, vol. 63, pp. 987–988. DOI: 10.1021/np990609h.
16. Saatov Z., Gorovits M.B., Abdullaev N.D., Usmanov B., Abubakirov N.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1982, vol. 18, pp. 193–196. DOI: 10.1007/BF00577192.
17. Saatov Z., Gorovits M.B., Abdullaev N.D., Usmanov B., Abubakirov N.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1982, vol. 18, pp. 578–582. DOI: 10.1007/BF00575041.
18. Saatov Z., Abdullaev N.D., Gorovits M.B., Abubakirov N.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1984, vol. 20, pp. 700–703. DOI: 10.1007/BF00580027.
19. Dzhukharova M.K., Saatov Z., Abdullaev N.D. *Chemistry of Natural Compounds*, 1995, vol. 31, pp. 207–210. DOI: 10.1007/BF01170207.
20. Dzhukharova M.K., Saatov Z., Abdullaev N.D., Abubakirov N.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1994, vol. 30, pp. 680–683. DOI: 10.1007/BF00630602.
21. Sadykov Z.T., Saatov Z. *Chemistry of Natural Compounds*, 1998, vol. 34, pp. 602–604. DOI: 10.1007/BF02319284.
22. Dzhukharova M.K., Tashkhodzhaev B., Saatov Z., Abdullaev N.D. *Chemistry of Natural Compounds*, 1993, vol. 29, pp. 484–489. DOI: 10.1007/BF00630575.
23. Al'magambetov A.M., Temirgazyev B.S., Zavarzin I.V., Kachala V.V., Kudabayeva P.K., Tuleuov B.I., Adekenov S.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2016, no. 3, pp. 79–84. DOI: 10.14258/jcprm.2016031004. (in Russ.).
24. Tolibaev I., Mukhamedova K.S., Glushenkova A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1993, vol. 29, pp. 444–446. DOI: 10.1007/BF00630566.
25. Shakhmurova G.A., Batyrbekov A.A., Egamova F.R., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. *Immunologiya*, 2013, no. 1, pp. 24–26. (in Russ.).
26. Dzhakhangirova M.A. *Farmakologicheskoye issledovaniye summarnykh ekdisteroidsoderzhashchikh preparatov iz Silene brahuica, Silene viridiflora i Ajuga turkestanica v kachestve aktoprotekturnykh sredstv: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* [Pharmacological study of total ecdysteroid-containing preparations from *Silene brahuica*, *Silene viridiflora* and *Ajuga turkestanica* as actoprotective agents: author. dis. ... Cand. medical sciences]. Tashkent, 2007, 25 p. (in Russ.).
27. Abdukadirov I.T., Yakubova M.R., Nuriddinov Kh.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T. *Chemistry of Natural Compounds*, 2005, vol. 41, pp. 484–489. DOI: 10.1007/s10600-005-0184-x.

Received December 31, 2020

Revised May 17, 2021

Accepted May 19, 2021

For citing: Khalilov R.M., Yakubova M.R. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 3, pp. 319–327. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2021039119.

