

УДК 547.672. 633.511:631.8

ЕДИНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ *FERULA TENUISECTA, F. KUHISTANICA, F. ANGRENII, F. TCHIMGANICA*

© М.А. Маматханова*, Р.М. Халилов, А.У. Маматханов

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170, Узбекистан, tunir_05@mail.ru

Изучены процессы подбора оптимальных условий экстракции сложных эфиров терпеноидных спиртов, очистки экстракта от сопутствующих веществ и сушки. Для экстракции сложных эфиров терпеноидных спиртов из надземных частей *F. tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica* выбран способ трехкратной экстракции сырья 70%-ным этиловым спиртом с принудительной циркуляцией экстрагента при комнатной температуре. Для очистки сложных эфиров терпеноидных спиртов от липофильных и гидрофильных веществ, предложен метод очистки заключающийся в сгущении экстракта, разбавлении водой (1 : 1), пятикратной обработке экстракционным бензином, с последующим извлечением сложных эфиров терпеноидных спиртов пятикратной экстракцией этилацетатом. Для очистки сложных эфиров терпеноидных спиртов от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, необходимо проводить следующие процессы: сгущение этилацетатного экстракта до постоянной массы, растворение густой массы 70%-ным этиловым спиртом и обработка спиртового раствора активированным углем в количестве 3% к массе экстрактивных веществ в течение 6 часов при постоянном перемешивании. Разработана единая технология производства субстанций тенэстрола, куфэстрола, чимфэстрола, фангэстрола эстрогенного действия из надземных частей *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*. Доказана воспроизводимость разработанных технологий с получением субстанций по 5 серий, имеющих одинаковые характеристики, проведен постадийный контроль. Установлено, что по разработанной технологии выход сложных эфиров терпеноидных спиртов составляет более 82.0% от содержания в сырье. Основные потери сложных эфиров терпеноидных спиртов наблюдаются при обработке водно-кубового остатка экстракционным бензином.

Ключевые слова: Ферула тонкорассеченная, ферула кухистанская, ферула ангренская, ферула чимганская, сложные эфиры терпеноидных спиртов, субстанция, очистка, экстракция, сушка.

Для цитирования: Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Единая технология производства субстанции эстрогенного действия из надземных частей *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica* // Химия растительного сырья. 2025. №2. С. 350–359. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214687>.

Введение

Ferula tenuisecta Eug. Kor. (ферула тонкорассеченная) из семейства *Apiaceae* (сельдерейные) относится к поликарпическим многолетним растениям. Корни и надземная часть (н/ч) *F. tenuisecta* содержат сложные эфиры терпеноидных спиртов (СЭТС), такие как ферутинин, ферутин, теферин, ферутидин, тенуферидин, тенуферинин, теферидин, тенуферин [1–3]. Из н/ч *F. tenuisecta* выделены водорастворимые полисахариды (ВРПС) с содержанием 6.0%, пектиновые вещества (ПВ) – 4.5% и гемицеллюлозы (ГМЦ) – 1.0%. Мономерными звенями ВРПС стеблей *F. tenuisecta* в основном являются галактоза и глюкоза, а звенями ВРПС листвьев – рамноза и глюкоза. Пектиновые вещества *F. tenuisecta*, состоящие из рамнозы, арабинозы, галактозы, представляют собой аморфные порошки, которые относятся к высокоестерифицированным пектинам (степень этерификации 98.0–99.7%) [4, 5]. Из н/ч *F. tenuisecta* выделено эфирное масло, в котором доминируют монотерпены, основным из которых является α -пинен. Среди других основных компонентов идентифицированы β -пинен, камfen и фелландрен [6, 7].

Ferula kuhistanica Eug. Kor. (ферула кухистанская) – многолетнее растение. Корни и н/ч *F. kuhistanica* содержат СЭТС, основными из которых являются ферутинин, ферутин, теферин, акиченин, ферутидин,

* Автор, с которым следует вести переписку.

тенуферидин [8, 9]. Помимо СЭТС н/ч *F. kuhistanica* содержит эфирные масла (0.6–0.7%), в составе которых идентифицированы: α -пинен, β -пинен, камfen, Δ^3 -карен, лимонен, кариофиллен, каламенен, кумарины умбеллиферон, скополетин. Установлено, что эфирные масла н/ч *F. kuhistanica* состоят из 51 компонента, при этом доминирующим являются α -пинен (72.9%). Компонентами нейтральных веществ липидов н/ч *F. kuhistanica* являются фитостеролы, каротиноиды, хлорофилловые пигменты. В состав свободных жирных кислот входят 12 насыщенных и 9 ненасыщенных компонентов, доминирующим компонентом среди насыщенных кислот является пальмитиновая (19.0%) [7, 10]. Из н/ч *F. kuhistanica* выделены ВРПС, ПВ и ГМЦ, в частности, высокоэтерифицированные пектиновые вещества. Моносахаридные остатки выделенных полисахаридов представлены кислыми сахарами, такими как галактуроновая, глюкуроновая кислоты и нейтральными сахарами. ВРПС листьев *F. kuhistanica* состоят, в основном из глюкогалактоманноарбанов [5, 11].

Ferula angrenii Eug.Kor. – ферула ангренская – содержит терпеноиды чимгин, изочимгин, феролин, чимганидин [12]. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установлено наличие чимганина в надземной части *F. angrenii* [13].

Ferula tchimganica Lypska ex Korovin. – ферула чимганская – содержит эфирное масло (0.86%) [14]. Из *F. tschimganica* изолированы СЭТС, такие как чимганидин, феролин, чимгин, чимгин, яшеканадиол (ферутикол, чимгандиол), паллиферидин, паллиферин, паллиферинин, паллинин, паллидин [14–16].

Цель исследования – разработка единой технологии получения субстанции эстрогенного действия из надземных частей *F. kuhistanica*, *F. tenuisecta*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*.

Экспериментальная часть

В данной статье представлена единая технология получения биологически активных субстанций из четырех видов ферулы (табл. 1).

В результате фармакологического изучения, проведенного в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз, выявлено выраженное эстрогенное действие разработанных препаратов и установлено, что они по активности не уступают известному синтетическому гормональному препаратору (синэстрол), а также фитоэстрогенному препаратору тефэстрол [17–20].

Как видно из таблицы 1, химический состав разрабатываемых препаратов различен, при этом куфэстрол и тенэстрол содержат ферутичин, который обладает выраженной эстрогенной активностью [21]. Однако субстанции чимфэстрола и фангэстрола не содержат ферутичин. Как известно, чимгин обладает высокой эстрогенной активностью [22] и содержится в чимфэстроле и фангэстроле. В связи с этим, при проведении экспериментов количественное определение СЭТС проводили спектрофотометрическим методом с использованием следующих стандартных образцов:

- ферутичин ($C_{22}H_{30}O_4$; т.пл. 121–122 °C [2]) при экспериментах с субстанциями тенэстрола и куфэстрола;

- чимгин ($C_{18}H_{24}O_4$, т.пл. 155–156 °C [23]) при экспериментах с субстанциями чимфэстрола и фангэстрола.

Количественное определение СЭТС в субстанциях. 0.2 г (точная навеска) аналитической пробы помещают в мерную колбу вместимостью 50.0 мл, прибавляют 30.0 мл 96% этилового спирта и взбалтывают в течение 10 мин, затем доводят объем тем же растворителем до метки, фильтруют через бумажный фильтр (синяя лента), отбрасывая первые 10 мл фильтрата. 5 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50.0 мл, доводят объем 96% этиловым спиртом до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Таблица 1. Разрабатываемые субстанции из н/ч растений рода ферулы

Наименование препарата	Наименование растительного сырья, н/ч	Действующие вещества
Куфэстрол	<i>F. kuhistanica</i>	Ферутичин, теферин; аиччин; ферутидин; тенуферидин; ферутин
Тенэстрол	<i>F. tenuisecta</i>	Ферутичин, теферин тенуферидин, ферутин, фертидин
Чимфэстрол	<i>F. angrenii</i>	Чимганидин, феролин, чимгин, чимгин, яшеканадиол
Фангэстрол	<i>F. tchimganica</i>	Чимганидин, чимгин, изочимгин, феролин, чимгин

В качестве раствора сравнения используют 96% этиловый спирт.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО ферутинина или чимганина. Содержание СЭТС, в граммах (Х) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times a_0 \times 5 \times 50 \times 50 \times 100}{D_0 \times a_1 \times 5 \times 50 \times 50} = \frac{D_1 \times a_0 \times 100}{D_0 \times a_1},$$

где D_0 – оптическая плотность раствора РСО ферутинина или чимганина; D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора; a_0 – масса навески РСО ферутинина или чимганина, в граммах; a_1 – масса навески субстанции, в граммах.

Приготовление раствора РСО ферутинина или чимганина. Около 0.025 г (точная навеска) ферутинина или чимганина помещают в мерную колбу вместимостью 50.0 мл, прибавляют 30.0 мл 96% этилового спирта и растворяют при непрерывном помешивании в течение 10 мин. Затем доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают, фильтруют через бумажный фильтр (синяя лента), отбрасывая первые 10.0 мл фильтрата. 5.0 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50.0 мл, доводят объем раствора 96% этиловым спиртом до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Технологические исследования, такие как подбор оптимальных условий очистки экстракта от сопутствующих веществ (липофильных, гидрофильных и веществ передающий зеленой окраски) и сушки СЭТС проводили по методикам, приведенным в [24, 25].

Обсуждение результатов

Для разработки технологии получения субстанций СЭТС из сырья технологический процесс изучали по стадиям.

Н/ч *F. kuhistanica*, *F. tenuisecta*, *F. angreni*, *F. tchimganica* наряду со сложными эфирами содержат сопутствующие соединения, в том числе и пигментные вещества, которые придают зеленую окраску получаемому продукту. Это подтверждается тем, что при получении СЭТС известным способом [24] конечный продукт имел зеленую окраску. Надземные части и подземные органы растения отличаются друг от друга по химическому составу, что приводит к изменению технологии получения целевого продукта.

Предложен способ очистки от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, из водно-спиртовых экстрактов с помощью активированного угля [24], заключающийся в экстракции н/ч лекарственного растения 60–75% этиловым спиртом, обработке экстракта активированным углем (далее в тексте уголь) в количестве 3% к массе экстрактивных веществ в течение 6 ч при перемешивании и отделении угля путем фильтрации. Однако при обработке экстракта требуется большое количество угля. В связи с этим эксперименты проводили с использованием угля для удаления от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, на более поздней стадии технологического процесса.

В литературе показано, что оптимальным условием очистки СЭТС является концентрирование спиртового экстракта, разбавление водой, обработка экстракционным бензином и последующая экстракция СЭТС этилацетатом [25]. Очистку от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, решили проводить после стадии экстракции СЭТС этилацетатом. Однако это решение вызывает вопрос: как влияет концентрация спирта при экстракции на процесс очистки углем, так как для экстракции СЭТС оптимальная концентрация спирта выше 90% [18, 20, 26]. Результаты экспериментов, проведенные в этом направлении, приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что при экстракции растительного сырья этиловым спиртом с концентрацией выше 70%, полученные сухие экстракты имели зеленую окраску. Результаты экспериментов свидетельствуют, что сопутствующие вещества, придающие зеленую окраску, которые не удаляются с помощью активированного угля не извлекаются 70%-ным этиловым спиртом.

Таким образом, выбрали следующий способ получения субстанций куфэстрола, тенэстрола, фангэстрола, чимфэстрола: экстракция н/ч *F. kuhistanica*, *F. tenuisecta*, *F. angreni*, *F. tchimganica* 70%-ным этиловым спиртом, с дальнейшей обработкой экстракционным бензином концентрированного и разбавленного водой экстракта, далее экстракция СЭТС из очищенного раствора этилацетатом, сгущение этилацетатного раствора, растворение густой массы 70% этиловым спиртом и обработка водно-спиртового раствора СЭТС активированным углем, сушка.

Как известно, 90–96% этиловый спирт является оптимальным экстрагентом для извлечения СЭТС [18, 20, 26]. Однако, при применении вышеописанной методики экстракцию нужно проводить 70%-ным этиловым спиртом и это может привести к уменьшению выхода СЭТС. На первом этапе изучали динамику экстракции СЭТС 70%-ным этиловым спиртом в статических условиях. Установили, что для максимального извлечения СЭТС необходима семикратная экстракция 70%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. На втором этапе изучения стадии экстракции эксперименты проводили по интенсификации процесса. Результаты исследований, проведенные в этом направлении, показали, что выход СЭТС при экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента и экстракции с перемешиванием почти одинаковы. Однако расход экстрагента при экстракции с перемешиванием в 2.2 раза больше, чем при экстракции с принудительной циркуляцией экстрагента. Учитывая вышеизложенное, нами выбран способ трехкратной экстракции сырья с принудительной циркуляцией экстрагента при комнатной температуре. При этом достигается снижение расхода экстрагента в 2 раза, сокращение времени – в 3.7 раза по сравнению со способом ремацерации (семикратная экстракция) (табл. 3).

Апробирование очистки СЭТС методом экстракции в системе жидкость–жидкость [25] показало, что гексан и экстракционный бензин извлекают примерно одинаковое количество сопутствующих веществ. Хлороформ и этилацетат наряду с сопутствующими веществами хорошо извлекают также и СЭТС. Исходя из этого, целесообразно проводить очистку экстракта гексаном или экстракционным бензином, а извлекать сложные эфиры этилацетатом или хлороформом (табл. 4).

Однако гексан является дорогостоящим, а хлороформ токсичным – растворителем. Поэтому динамику процесса очистки экстракта изучали методом жидкостно-жидкостной экстракции с применением экстракционного бензина, а извлечение СЭТС – этилацетатом. На основе полученных результатов для очистки СЭТС от сопутствующих веществ выбрали пятикратную обработку концентрированного и разбавленного водой в соотношении 1 : 1 экстракта экстракционным бензином, а затем пятикратную экстракцию СЭТС этилацетатом (рис. 1 и 2).

Установили, что для удаления зеленой окраски в 70% спиртовом растворе СЭТС из н/ч *F. angrenii* и *F. tchimganica* активированный уголь необходимо добавлять в количестве 2% к сухому остатку раствора, а при обработке экстрактов из н/ч *F. tenuisecta* и *F. kuhistanica* – в количестве 3% к массе сухого остатка экстракта. Исходя из этого, для единой технологии регламентируем количество добавляемого угля не менее 3%.

При удалении зеленой окраски адсорбентами немаловажную роль играет такой фактор как продолжительность обработки 70% спиртового раствора СЭТС. По полученным данным установили, что для полного удаления зеленой окраски водно-спиртовые экстракты н/ч ферул необходимо обрабатывать активированным углем не менее 6 ч.

Таблица 2. Влияние адсорбента на наличие зеленой окраски в сухих экстрактах*

Наименование сырья	Концентрация спирта при экстракции СЭТС, %								
	70			80			90		
	Концентрация спирта при обработке СЭТС активированным углем, %								
	70	80	90	70	80	90	70	80	90
<i>F. kuhistanica</i>	–	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>F. tenuisecta</i>	–	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>F. angrenii</i>	–	–+	+	–+	+	+	+	+	+
<i>F. tchimganica</i>	–	–+	+	–+	+	+	+	+	+

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

Таблица 3. Влияние способа экстракции на выход СЭТС

Изучаемые показатели		Ремацерация	Экстракция с принудительной циркуляцией	Экстракция с перемешиванием
Выход СЭТС, % от содержания в сырье	<i>F. kuhistanica</i>	93.63±1.85	96.54±1.92	95.90±1.91
	<i>F. tenuisecta</i>	92.90±1.83	97.00±1.95	96.62±1.93
	<i>F. angrenii</i>	92.85±1.81	96.75±1.94	96.20±1.92
	<i>F. tchimganica</i>	93.15±1.84	95.10±1.89	94.44±1.87
Гидромодуль экстракции		1 : 19	1 : 11	1 : 24
Расход времени, ч		26.0	7.0	7.0

Таблица 4. Влияние растворителей на выход СЭТС

Выход, % к массе сырья		Гексан	Экстракционный бензин	Петролейный эфир	Хлороформ	Этилацетат
Сопутствующих веществ	<i>F. kuhistanica</i>	1.48±0.029	1.41±0.028	1.25±0.026	1.63±0.032	1.67±0.033
	<i>F. tenuisecta</i>	1.38±0.027	1.41±0.027	1.31±0.027	1.63±0.032	1.67±0.033
	<i>F. angrenii</i>	1.41±0.028	1.33±0.026	1.19±0.023	1.53±0.031	1.58±0.031
	<i>F. tcimganica</i>	1.51±0.031	1.45±0.029	1.28±0.025	1.67±0.034	1.72±0.035
СЭТС	<i>F. kuhistanica</i>	0.08±0.002	0.09±0.002	0.10±0.003	2.36±0.047	2.43±0.048
	<i>F. tenuisecta</i>	0.06±0.001	0.08±0.002	0.07±0.002	2.05±0.041	2.17±0.043
	<i>F. angrenii</i>	0.09±0.002	0.11±0.003	0.12±0.003	2.40±0.048	2.46±0.049
	<i>F. tcimganica</i>	0.07±0.002	0.09±0.002	0.10±0.003	2.28±0.045	2.31±0.046

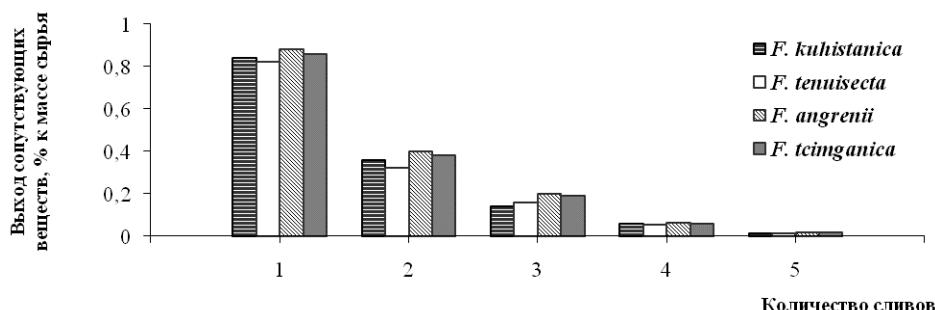


Рис. 1. Количество удаленных сопутствующих веществ при обработке экстракционным бензином

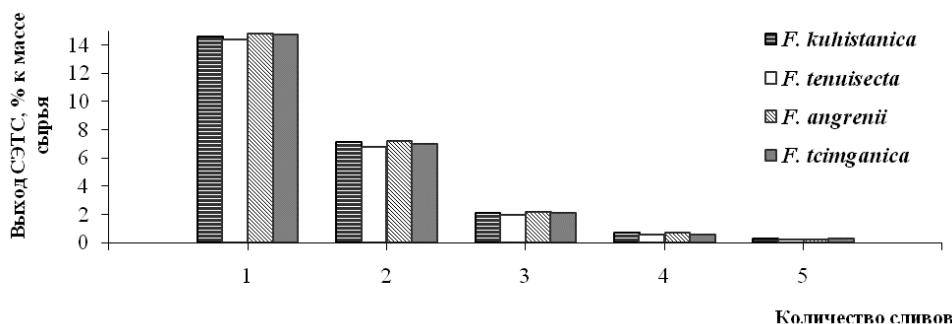


Рис. 2. Динамика извлечения СЭТС этилацетатом методом экстракции жидкость – жидкость

При получении разрабатываемых субстанций на основе СЭТС было решено добавлять наполнители, которые разрешены для использования в качестве наполнителя при производстве фармацевтических препаратов. По результатам анализа установлено, что при перемешивании СЭТС с лактозой, крахмалом и яблочным пектином полученные субстанции гигроскопичны, вследствие чего быстро комкаются. СЭТС равномерно распределялись при перемешивании с МКЦ, и после измельчения не наблюдалось вкраплений. Таким образом, в качестве наполнителя для получения субстанций СЭТС из исследуемых видов ферулы выбрали МКЦ в соотношении сухой массы спиртового раствора СЭТС к МКЦ 1 : 2.

На основании проведенных исследований нами разработана единая технологическая схема производства субстанций на основе СЭТС из н/ч *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tcimganica* (рис. 3).

Растительное сырье (н/ч *F. tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tcimganica*) трехкратно экстрагируют 70% этиловым спиртом с принудительной циркуляцией экстрагента при комнатной температуре. Экстракти сгущают, разбавляют водой (1 : 1) и пятикратно обрабатывают экстракционным бензином, затем последовательно пятикратно экстрагируют этилацетатом СЭТС. Объединенный этилацетатный экстракт сгущают до постоянной массы и растворяют 70% этиловым спиртом. Спиртовый раствор СЭТС обрабатывают активированным углем в количестве 3% к сухой массе экстрактивных веществ в течение 6 ч при постоянном перемешивании. Затем экстракт отфильтровывают, сгущают до 1/10 части от первоначального объема и сушият, добавляя микрокристаллическую целлюлозу в массовом соотношении сухой массы к наполнителю 1 : 2. Полученный продукт измельчают и просеивают.

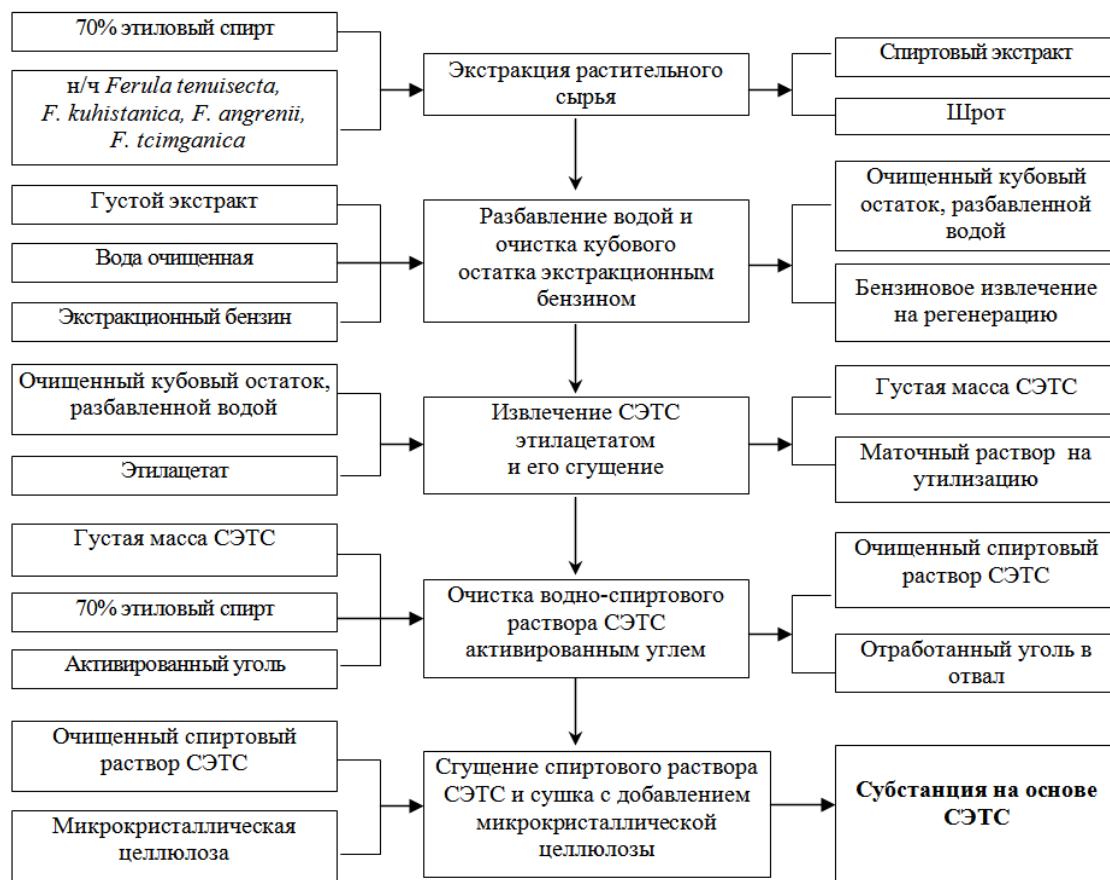


Рис. 3. Блок-схема получения субстанций на основе СЭТС из н/ч *F. kuhistanica*, *F. tenuisecta*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*

По данной технологии получают 3.5–4.0% субстанции на основе СЭТС от массы сырья, которая содержит не менее 20% СЭТС.

Проведен постадийный контроль технологических процессов разработанной технологии (табл. 5), из которого видно, что выход СЭТС составляет более 82.0% от содержания в сырье. Основная потеря СЭТС наблюдалась при обработке водно-кубового остатка с экстракционным бензином.

Результаты сопоставления, приведенные в таблице 6, показывают, что по предлагаемой технологии расход активированного угля в 8–9 раз меньше по сравнению с известным способом [25].

Согласно имеющейся информации по эксплуатации пилотной установки, смонтирована линия производства субстанции на основе СЭТС.

Таблица 5. Постадийный контроль производства субстанций тенэстрола, куфэстрола, чимфэстрола и фангэстрола по предлагаемой технологии

Объект исследования (ОИ)	Выход СЭТС от содержания в сырье, %			
	тенэстрол	куфэстрол	чимфэстрол	фангэстрол
Сырье	100.00	100.00	100.00	100.00
Суммарный экстракт	97.20	96.30	96.50	95.32
Шрот	2.80	3.70	3.20	4.18
Бензиновое извлечение	11.82	11.25	10.12	9.66
Очищенный раствор СЭТС	83.69	83.85	84.99	85.24
Этилацетатное извлечение СЭТС	83.10	83.20	83.3	82.86
Маточник	0.59	0.65	0.59	1.10
Использованный уголь	1.69	1.20	1.39	1.30
Готовый продукт	83.10	83.20	83.10	82.54

Таблица 6. Расход активированного угля для обработки 1 кг растительного сырья по предлагаемому и известному способу

Наименование сырья	Сухой остаток обрабатываемого углем спиртового раствора СЭТС, г		Расход активированного угля исходя из количества, добавляемого угля 3%, к сухому остатку обрабатываемого раствора, г	
	в сыром экстракте	в очищенном спиртовом растворе СЭТС	по известному способу	по предлагаемому способу
<i>F. kuhistanica</i>	206.8	24.5	6.2	0.74
<i>F. tenuisecta</i>	197.5	22.1	6.0	0.67
<i>F. angrenii</i>	189.4	24.8	5.7	0.75
<i>F. tchimganica</i>	213.2	23.5	6.4	0.71

Выводы

1. Определены условия экстракции СЭТС из н/ч *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*, позволяющие в последующем получить конечную субстанцию без зеленой окраски. Выявлено, что сопутствующие вещества, придающие зеленую окраску, которые не удаляются активированным углем, не извлекаются 70% этиловым спиртом. Выбран способ трехкратной экстракции сырья с принудительной циркуляцией экстрагента при комнатной температуре.

2. Определены оптимальные условия очистки кубового остатка водно-спиртовых экстрактов из н/ч *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica* и извлечения СЭТС, заключающиеся в пятикратной обработке экстракционным бензином в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1 с последующей пятикратной экстракцией этилацетатом в объемном соотношении водный раствор – экстрагент 2 : 1.

3. Для удаления сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску, предложен метод, заключающийся в сгущении этилацетатного раствора, растворении густой массы 70%-ным этиловым спиртом и обработке водно-спиртового раствора СЭТС активированным углем в количестве 3% к сухому остатку раствора, в течение не менее 6 ч.

4. Установлено, что в процессе сушки субстанций тенэстрола, куфэстрола, чимфэстрола, фангэстрола оптимальным наполнителем выбрана микрокристаллическая целлюлоза в соотношении сухой массы спиртового раствора СЭТС к МКЦ 1 : 2.

5. Разработана единая технология получения субстанций тенэстрола, куфэстрола, чимфэстрола, фангэстрола эстрогенного действия из н/ч *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*.

6. По разработанной технологии на опытном производстве Института химии растительных веществ смонтирована линия производства субстанций разработанных препаратов, на которой доказана воспроизведимость разработанной технологии с получением 5 серий субстанций, имеющих одинаковые характеристики.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник, предоставьте ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. 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.
2. Saidkhodzhaev A.I., Mamakhanov A.U. Terpenoids of plants of the *Ferula* genus. I. Natural carotane derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1995. Vol. 31(6). Pp. 645–652. <https://doi.org/10.1007/BF01386172>.
3. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Стандартизация субстанции тенэстрола эстрогенного действия // Scientific Discussion. 2023. Vol. 77. Pp. 3–9. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8008996>.
4. Azizov D.Z., Rakhamberdyeva R.K., Malikova M.Kh. Polysaccharides from the aerial Part of *Ferula tenuisecta* // Chemistry of Natural Compounds. 2021. Vol. 57. Pp. 603–606. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03432-9>.

5. Malikova M.K., Akhmedova K.K., Rakhmanberdyeva R.K., Zhaiynbaeva K.S. Pectinic Substances from *Ferula kuhistanica* and *F. tenuisecta* // Chemistry of Natural Compounds. 2018. Vol. 54. Pp. 10–12. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2247-9>.
6. Asilbekova D.T., Ozek G., Ozek T., Nigmatullaev A.M., Bobakulov Kh.M., Sagdullaev Sh.Sh., Baser K.H.C. Chemical diversity of the essential oil and lipids from different parts of *Ferula tenuisecta* Korovin ex Pavlov // Abs. of the Symposium on Apiales. Istanbul, 2014. P. 38.
7. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Asilbekova D.T., Bobakulov Kh.M., Yusupova S.M., Egamova F.R., Mamatkhanov A.U. Component composition of lipid-containing waste from processing aerial parts of *Ferula tenuisecta* and *Ferula kuhistanica* and development of an oil composition with wound-healing action // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2023. Vol. 57. Pp. 683–687. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02938-6>.
8. Маматханова М.А., Ахмедова Х., Котенко Л.Д., Жауынбаева К.С., Маликова М.Х., Рахманбердыева Р.К., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Стандартизация надземной части *Ferula Kuhistanica* // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2017. №4. С. 18–23.
9. Babekov A.U., Saidkhodzhaev A.I., Keneshov B.M. Esters of *Ferula kuhistanica* // Chemistry of Natural Compounds. 2000. Vol. 36. 219. <https://doi.org/10.1007/BF02236437>.
10. Asilbekova D.T., Ozek G., Ozek T., Bobakulov Kh.M., Baser K.H.C., Sagdullaev Sh.Sh. Essential Oil and Lipids from Leaves of *Ferula kuhistanica* // Chemistry of Natural Compounds. 2019. Vol. 55. Pp. 993–998. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02877-3>.
11. Erkulov Z.E., Malikova M.K. Rakhmanberdyeva R.K. Carbohydrates from the aerial part of *Ferula kuhistanica* and *F. tenuisecta* // Chemistry of Natural Compounds. 2011. Vol. 47. Pp. 182–184. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9876-6>.
12. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. Melibaev S. Esters of *Ferula angrenii* // Chemistry of Natural Compounds. 1978. Vol. 14. 692. <https://doi.org/10.1007/BF00937641>.
13. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Mamathanov A.U. Determination of chimganine using HPLC method in the preparation obtained from the aerial parts of *Ferula angrenii* // Uzbek Biological Jurnal. 2017. Vol. 4. Pp. 32–35.
14. Stepanenko G.A., Umarov A.U. Lipids of Ferula // Chemistry of Natural Compounds. 1984. Vol. 20. Pp. 537–539. <https://doi.org/10.1007/BF00580061>.
15. Кушмуродов А.Ю., Махмудов М.К., Сайдходжаев А.И., Ташходжаев Б., Маликов В.М., Ягудаев М.Р. Рентгеноструктурное исследование сесквитерпеновых сложных эфиров из растений рода *Ferula*. Строение и стереохимия нового каротанового сложного эфира палладина // Химия природных соединений. 1990. №1. С. 42–46.
16. Saidkhodzhaev A.I., Abdullaev N.D., Khasanov T.K., Nikonov G.K., Yagudaev M.R. Structures of angrendiol, ferolin, and chimganidin // Chemistry of Natural Compounds. 1977. Vol. 13. Pp. 434–438. <https://doi.org/10.1007/BF00565830>.
17. Патент №IAP05552 (РУ3). Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью / Р.М. Халилов, А.У. Маматханов, Ш.Ш. Сагдуллаев, Л.Д. Котенко, М.А. Маматханова, Х.С. Ахмедходжаева, В.Н. Сыров, Н.В. Турсунова, З.А. Хушбактова, А.М. Нигматуллаев, А.И. Сайдходжаев. – 2018.
18. Патент №IAP04422 (РУ3). Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью / Р.М. Халилов, А.У. Маматханов, М.А. Маматханова, Л.Д. Котенко, Х.С. Ахмедходжаева, А.И. Сайдходжаев, Ш.Ш. Сагдуллаев, А.М. Нигматуллаев, Н.Д. Абдуллаев, В.Н. Сыров, С.С. Назруллаев, З.А. Хушбактова. – 2011.
19. Mamatkhanov A.U., Akhmedkhodjaeva Kh.A., Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M. Estrogen-like substances from the aerial part of *Ferula tschimganica* // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021. Vol. 55, no. 3. Pp. 259–264. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02408-x>.
20. Маматханова М.А., Каиева Ё.С., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Очистка сложных эфиров сесквитерпено-вых спиртов из надземной части *Ferula angrenii* методом жидкостно-жидкостной экстракции // Фармацевтический журнал. 2017. №2. С. 76–80.
21. 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. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220310862>.
22. Назаров М.Н., Джамшедов Дж.Н., Борониев Н.С. Литературная справка под *Ferula L.* // Наука и инновация. 2018. №2. С. 176–182.
23. Kadyrov A.S., Nikonov G.K. The structures of chimganin and chimgin // Chemistry of Natural Compounds. 1972. Vol. 8. Pp. 53–56. <https://doi.org/10.1007/BF00564437>.
24. 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.
25. 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. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019013988>.
26. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U., Kotenko L.D. Technology for isolating estrogen preparation ferulen from *Ferula tenuisecta* roots // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2009. Vol. 43. Pp. 575–578. <https://doi.org/10.1007/s11094-010-0353-5>.

Поступила в редакцию 29 января 2024 г.

После переработки 16 января 2025 г.

Принята к публикации 10 апреля 2025 г.

Mamatkhanova M.A.*¹, Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. UNIFIED TECHNOLOGY FOR PRODUCTION OF A SUBSTANCE WITH ESTROGENIC ACTION FROM AERIAL PARTS OF *FERULA TENUISECTA*, *F. KUHISTANICA*, *F. ANGRENII*, *F. TCHIMGANICA*

Institute of the Chemistry of Plant Substances named after Acad. S.Yu. Yunusov of the Academy of the Sciences Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbeka st., 77, Tashkent, 100170, Uzbekistan, munir_05@mail.ru

The processes of selecting optimal conditions for the extraction of esters of terpenoid alcohols, purification of the extract from accompanying substances, and drying have been studied. For the extraction of esters of terpenoid alcohols from the aerial parts of *F. tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, and *F. tchimganica*, a method of triple extraction of raw materials with 70% ethyl alcohol with forced circulation of the extractant at room temperature was chosen. To purify esters of terpenoid alcohols from lipophilic and hydrophilic substances, a purification method has been proposed that consists of condensing the extract, diluting it with water (1 : 1), five-fold treatment with extraction gasoline, followed by extraction of esters of terpenoid alcohols by five-fold extraction with ethyl acetate. To purify esters of terpenoid alcohols from accompanying substances that impart a green color, it is necessary to carry out the following processes: thickening the ethyl acetate extract to a constant weight, dissolving the thick mass with 70% ethyl alcohol and treating the alcohol solution with activated carbon in an amount of 3% of the dry weight of the extractive substances for 6 hours with constant stirring. A unified technology has been developed for the production of estrogenic substances tenestrol, kufestrol, chimefestrol, and fangestrol from the aerial parts of *F. tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*. The reproducibility of the developed technologies was proven with the production of substances in 5 series having the same characteristics, and stage-by-stage control was carried out. It has been established that using the developed technology, the yield of esters of terpenoid alcohols is more than 82.0% of the content in the raw material. The main losses of esters of terpenoid alcohols are observed when treating the water-vat residue with extraction gasoline.

Keywords: *Ferula tenuisecta*, *F. kuhistanica*, *F. angrenii*, *F. tchimganica*, esters of terpenoid alcohols, substance, purification, extraction, drying.

For citing: Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 2, pp. 350–359. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250214687>.

References

1. Mamatkhanova M.A., Abdullayeva F.A., Kotenko L.D., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2021, no. 1, pp. 47–51. (in Russ.).
2. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. *Chemistry of Natural Compounds*, 1995, vol. 31(6), pp. 645–652. <https://doi.org/10.1007/BF01386172>.
3. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Scientific Discussion*, 2023, vol. 77, pp. 3–9. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8008996>. (in Russ.).
4. Azizov D.Z., Rakhmanberdyeva R.K., Malikova M.Kh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2021, vol. 57, pp. 603–606. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03432-9>.
5. Malikova M.K., Akhmedova K.K., Rakhmanberdyeva R.K., Zhaunbaeva K.S. *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, vol. 54, pp. 10–12. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2247-9>.
6. Asilbekova D.T., Ozek G., Ozek T., Nigmatullaev A.M., Bobakulov Kh.M., Sagdullaev Sh.Sh., Baser K.H.C. *Abs. of the Symposium on Apiales*. Istanbul, 2014, p. 38.
7. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Asilbekova D.T., Bobakulov Kh.M., Yusupova S.M., Egamova F.R., Mamatkhanov A.U. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2023, vol. 57, pp. 683–687. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02938-6>.
8. Mamatkhanova M.A., Akhmedova Kh., Kotenko L.D., Zhaunbayeva K.S., Malikova M.Kh., Rakhmanberdyeva R.K., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2017, no. 4, pp. 18–23. (in Russ.).
9. Babekov A.U., Saidkhodzhaev A.I., Keneshov B.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 2000, vol. 36, 219. <https://doi.org/10.1007/BF02236437>.
10. Asilbekova D.T., Ozek G., Ozek T., Bobakulov Kh.M., Baser K.H.C., Sagdullaev Sh.Sh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, vol. 55, pp. 993–998. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02877-3>.
11. Erkulov Z.E., Malikova M.K. Rakhmanberdyeva R.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 2011, vol. 47, pp. 182–184. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9876-6>.
12. Sagitdinova G.V., Saidkhodzhaev A.I., Malikov V.M. Melibaev S. *Chemistry of Natural Compounds*, 1978, vol. 14, 692. <https://doi.org/10.1007/BF00937641>.
13. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Mamathanov A.U. *Uzbek Biological Jurnal*, 2017, vol. 4, pp. 32–35.
14. Stepanenko G.A., Umarov A.U. *Chemistry of Natural Compounds*, 1984, vol. 20, pp. 537–539. <https://doi.org/10.1007/BF00580061>.
15. Kushmuradov A.Yu., Makhmudov M.K., Saidkhodzhayev A.I., Tashkhodzhayev B., Malikov V.M., Yagudayev M.R. *Khimiya prirodnnykh soyedineniy*, 1990, no. 1, pp. 42–46. (in Russ.).
16. Saidkhodzhaev A.I., Abdullaev N.D., Khasanov T.K., Nikonov G.K., Yagudaev M.R. *Chemistry of Natural Compounds*, 1977, vol. 13, pp. 434–438. <https://doi.org/10.1007/BF00565830>.
17. Patent IAP05552 (UZ). 2018. (in Russ.).
18. Patent IAP04422 (UZ). 2011. (in Russ.).

* Corresponding author.

19. Mamatkhanov A.U., Akhmedkhodjaeva Kh.A., Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2021, vol. 55, no. 3, pp. 259–264. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02408-x>.
20. Mamatkhanova M.A., Kariyeva O.S., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy zhurnal*, 2017, no. 2, pp. 76–80. (in Russ.).
21. Mamatkhanov A.U., Khalilov R.M. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2022, no. 3, pp. 309–316. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220310862>. (in Russ.).
22. Nazarov M.N., Dzhamshedov Dzh.N., Boroniyev N.S. *Nauka i innovatsii*, 2018, no. 2, pp. 176–182. (in Russ.).
23. Kadyrov A.S., Nikonov G.K. *Chemistry of Natural Compounds*, 1972, vol. 8, pp. 53–56. <https://doi.org/10.1007/BF00564437>.
24. Khalilov R.M., Mamatkhanova M.A., Sagdullayev SH.SH., Mamatkhanov A.U. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2016, no. 1, pp. 36–40. (in Russ.).
25. Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Kotenko L.D., Mamatkhanov A.U. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 269–276. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2019013988>. (in Russ.).
26. Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U., Kotenko L.D. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, vol. 43, pp. 575–578. <https://doi.org/10.1007/s11094-010-0353-5>.

Received January 29, 2024

Revised January 16, 2025

Accepted April 10, 2025

Сведения об авторах

Маматханова Мунирахон Ахматхон кизи – доктор технических наук, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, munir_05@mail.ru

Халилов Равшанжон Муратджанович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории, r.m.khalilov@mail.ru

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

Information about authors

Mamatkhanova Munirakhon Akhmatkhon qizi – Doctor of Technical Sciences, Senior Researcher of the Experimental-Technological Laboratory, munir_05@mail.ru

Khalilov Ravshanjon Muratdjanovich – Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher of the Experimental-Technological Laboratory, r.m.khalilov@mail.ru

Mamatkhanov Akhmatkhon Umarkhanovich – Doctor of Technical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Experimental-Technological Laboratory, prof.ahmad@mail.ru