SECTION OF CHEMICAL SCIENCES

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ТЕНЭСТРОЛА ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Маматханова М.А.
кандидат технических наук,
Институт химии растительных веществ, Узбекистан
Халилов Р.М.
доктор технических наук,
Институт химии растительных веществ, Узбекистан
Маматханов А.У.
доктор технических наук, проф.
Институт химии растительных веществ, Узбекистан

STANDARDIZATION OF TENESTROL SUBSTANCE, ESTROGENIC ACTION

Mamatkhanova M.,
Doctor of Philosophy in Technics,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan
Khalilov R.,
Doctor of Technical Sciences,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan
Mamatkhanov A.
Doctor of Technical Sciences, Professor,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbekistan

Аннотация

На основе сложных эфиров терпеноидных спиртов надземной части *Ferula tenuisecta* Eug. Kor. создана субстанция «Тенэстрол», обладающая эстрогенным действием. В результате физико-химического изучения 5 серий субстанции тенэстрола установлены следующие требования: содержание сложных эфиров терпеноидных спиртов в субстации тенэстрола должно быть не менее 20,0%; потеря массы при высушивании – не более 5,0%; тяжелые металлы – не более 0,001%; сульфатная зола – не более 1,0%; остаточное количество этанола – не более 0,5% (5000 ppm), экстракционного бензина – не более 0,05 % (500 ppm), этилацетата – не более 0,06 % (600 ppm); срок годности 2 года. При проведении постадийного контроля производства субстанции тенэстрола выявлено, что выход суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов по предлагаемой технологии составляет 83,1% от содержания в сырье.

Abstract

On the basis of esters of terpenoid alcohols of the aerial part of *Ferula tenuisecta*, the preparation "Tenestrol" has been created, which has an estrogenic effect. As a result of the physic-chemical study of 5 series of the substance of tenestrol, the following requirements were established: the content of esters of terpenoid alcohols in the tenestrol substance must be at least 20.0%; weight loss on drying - no more than 5.0%; heavy metals - no more than 0.001%; sulphated ash - no more than 1.0%; residual amount of ethanol - no more than 0.5% (5000 ppm), extraction gasoline - 0.05% (500 ppm), ethyl acetate - 0.06% (600 ppm); expiration date 2 years. During the stepwise control of the production of the tenestrol substance, it was revealed that the yield of the sum of terpenoid alcohol esters according to the proposed technology is 83.1% of the content in the raw material.

Ключевые слова: *Ferula tenuisecta*, сложные эфиры терпеноидных спиртов, тенэстрол, технология, стандартизация.

Keywords: *Ferula tenuisecta*, esters of terpenoid alcohols, tenestrol, technology, standardization.

Введение

Ferula tenuisecta Eug. Kor. (узб. – шашир; рус. – ферула тонкорассеченная) семейства *Apiaceae* (сельдерейные) цветет в мае; плодоносит в июне; размножается семенами. Ферула тонкорассеченная относится к поликарпическим многолетним растениям [1].

Корни и надземные части (н/ч) *F. tenuisecta* содержат 0,29 % эфирных масел [2, 3], сложные эфиры сесквитерпеновых спиртов с ароматическими кислотами (СЭТС), такие как ферутинин (4'-окси-6-бензоилокси-4-оксидаук-8,9-ен), ферутин (4'-метокси-3'-окси-6-бензоилокси-4-оксидаук-8,9-ен), теферин (3'-метокси-4'- окси-6-бензоилокси-4-оксидаук-8,9-ен), ферутидин (4'-метокси-6-бензоилокси-4-оксидаук-8,9-ен), тенуферидин (4'-окси-8-бензоилокси-3,4-эпокси-10-оксигвайян), тенуферинин, теферидин, тенуферин [3-5]. Плоды содержат углевод (сахароза), стероид ситостерин [6] и кумарины [7].

Кроме того, из н/ч ферулы тонкорассеченной выделены водорастворимые полисахариды (ВРПС) с содержанием 6%, пектиновые вещества – 4,5% и гемицелюлозы – 1%. В ВРПС стеблей *F. tenuisecta*

доминируют галактоза и глюкоза, ВРПС листьев, в основном, содержат рамнозу и глюкозу [8]. Пектиновые вещества *F. tenuisecta,* состоящие из рамнозы, арабинозы, галактозы, представляют собой аморфные порошки, хорошо растворимые в воде с образованием вязких растворов. По полученным результатам пектиновые вещества *F. tenuisecta* можно отнести к высокоэтерифицированным пектинам (степень этерификации 98-99,7%) [9].

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, камфен и фелландрен [10].

Препараты, полученные на основе сложных эфиров корней *F. tenuisecta*, обладают выраженным эстрогенным действием [11-13]. В результате фармакологического изучения, проведенного в ИХРВ АН РУз, было установлено выраженное эстрогенное действие СЭТС из н/ч ферулы тонкорассеченной [14].

Показано, что препарат ферулен, получаемый из корней ферулы тонкорассеченной, и его комбинация с ципротерона ацетатом уменьшает массу андрогензависимых органов (вентральная простата, коагулирующая железа, семенные пузырьки, семенники) и снижает уровень тестостерона в крови, не проявляя побочного эстрогенподобного действия [15, 16].

В работе [17] показана противоопухолевая активность экстрактов на основе плодов *F. tenuisecta*.

На базе препарата тефэстрола, получаемого из корней *F. tenuisecta,* и левонолгестрила разработан оральный контрацептив [18]. Авторами показано, что ферутинин может использоваться в качестве селективного противоракового соединения для лечения рака груди [19].

На базе СЭТС ферутинина, ферутина и теферина, выделенных из корней *F. tenuisecta*, для нужд животноводства и птицеводства разработаны препараты «Паноферол», «Панорут-98» и «Протол». Препараты используются в ветеринарной практике для повышения яйценоскости кур и профилактики яловости у овец [12, 20, 21].

Как видно из вышеизложенного, данные препараты разработаны на основе биологически активных веществ корней *F. tenuisecta*. Однако при промышленной заготовке корней ферулы тонкорассеченной н/ч выбрасывается. В связи с этим нами разработана технология получения субстанции эстрогенного препарата «Тенэстрол» из н/ч *F. tenuisecta.*

Как известно, для внедрения в производство препарата необходимо разработать пакет нормативно-технических документов. В настоящее время в этом направлении ведется работа по разработке проекта временной фармакопейной статьи на субстанцию. Ранее бқли приведены результаты исследований по стандартизации сырья, заготовленного из н/ч *F. tenuisecta* [22].

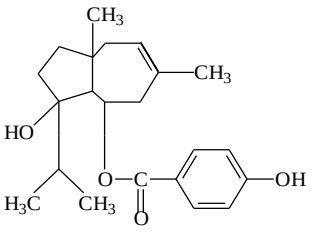
В продолжении работ в этом направлении дальнейшие исследования проводили по разработке методов качественного и количественного анализа субстанции тенэстрола.

Цель исследования

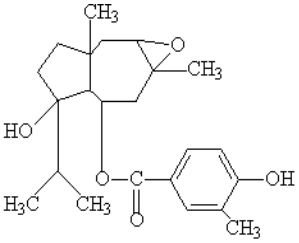
Стандартизация субстанции тенэстрола, получаемой из н/ч *F. tenuisecta.*

Экспериментальная часть

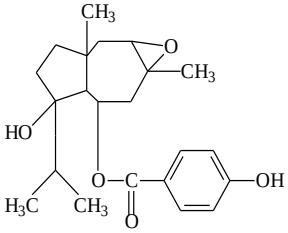
Тенэстрол представляет собой природную смесь сложных эфиров терпеноидных спиртов, основными компонентами которой являются ферутинин, ферутин и тенуферидин, получаемую из надземной части ферулы тонкорассеченной – *Ferula tenuisecta* Korov. – семейства сельдерейных – Apiaceae и применяемую в качестве лекарственного средства.



ФЕРУТИНИН
$C_{22}H_{30}O_4$
М.м. 358



ФЕРУТИН
$C_{20}H_{26}O_5$
М.м. 346



ТЕНУФЕРИДИН
$C_{22}H_{30}O_5$
М.м. 374

Стандартизацию проводили на основании результатов анализа 5 серий субстанции тенэстрола, полученной по нижеприведенной технологии [23]:

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, высушивают, измельчают и просеивают. Получают 3,8% субстанции тенэстрола.

Результаты и их обсуждение

Описание. Субстанция тенэстрола представляет собой порошок желтого цвета.

Количественное определение. Количественное содержание СЭТС проводится методом неводного титрования [22].

Титрование проводится в среде диметилформамида, титрант – метилат натрия (0,1 моль/л), определение 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 СЭТС в пересчете на ферутинин.

Метрологическая характеристика метода определения СЭТС в субстанции при n=6 и P=95% приведена в табл. 1.

Таблица 1

Метрологическая характеристика метода

$\overline{X}$	Σd_i^2	S^2	S	s_x^-	f	p, %	t	±Δx	$\pm\overline{E}$,%
20,29	1,577	0,315	0,561	0,229	5	95	2,57	1,443	2,9

Метрологическая характеристика метода анализа (табл. 1) показывает, что относительная ошибка результата отдельного определения составляет ± 2,9%.

Подлинность. Ультрафиолетовые спектра 0,001% раствора образцов субстанции в 96% спирте в области от 230 нм до 290 нм имеют максимум поглощения при 260 нм.

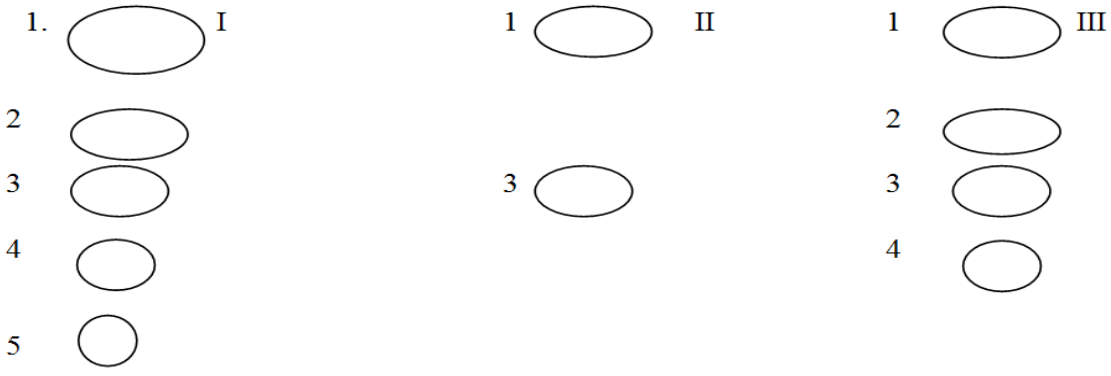
Все образцы препарата дают реакцию на сесквитерпеновый остаток ферутинина (сине-зеленое окрашивание).

Посторонние примеси. Для хроматографического исследования использовали систему растворителей гексан-этилацетат-спирт 96%, хроматографию проводили на пластинках «Силуфол» УФ-254, затем просматривали в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм и опрыскивали раствором ванилина в серной кислоте.

Во всех образцах препарата при нанесении на хроматографическую пластинку по 100 мкг обнаруживалось по 5 пятен, два из которых – первое и третье – при опрыскивании раствором ванилина в серной кислоте дают характерное окрашивание: зеленое, переходящее в синее (ферутинин), и розовато-фиолетовое (тенуферидин).

При нанесении 1,25 мкг (т. П) обнаруживалось не более двух основных пятен, при опрыскивании которых раствором ванилина в серной кислоте ферутинин окрашивается в зеленый цвет, переходящий в синий; тенуферидин не образует характерного окрашивания.

При нанесении 15 мкг препарата наблюдалось 4 пятна: два основных пятна (первое и третье) – ферутинин и тенуферидин, которые при опрыскивании раствором ванилина в серной кислоте дают характерное окрашивание, второе пятно - 4β-гидрокси-6α -β-гидроксибензоилокси-10α-ангелоилокси-даук-8-ен и четвертое пятно – вещество неустановленного строения (рис. 1).



I (100 мкг)
1.Ферутинин
2.4β-гидрокси-6α-Р-гидроксибензоил-окси-10α-ангелоил-окси-даук-8-ен
3.тенуферидин
4, 5. вещества неустановленного строения

II (1,25 мкг)
1. Ферутинин
3.тенуферидин

III (15 мкг)
1. Ферутинин
2. 4β-гидрокси-6α-Р-гидроксибензоил-окси-10α-ангелоил-окси-даук-8-ен
3.тенуферидин
4 вещество неустановленного строения

Рис. 1. Тонкослойная хроматограмма субстанции тенэстрол

Результаты физико-химического изучения 5 серий субстанции тенэстрола приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2 потеря в массе при высушивании колеблется от 2,58% до 4,62%, поэтому регламентируем не более 5,0%. Сушку препарата проводят при 100-105°С.

Согласно экспериментальным данным табл. 2 содержание сульфатной золы колеблется от 0,62% до 0,95%, поэтому установили не более 1,0%.

По данным табл. 2 содержание тяжелых металлов колеблется от 0,00052% до 0,00086%, поэтому регламентируем не более 0,001%.

Таблица 2

Результаты анализа 5 образцов субстанции тенэстрола и ее стабильность при хранении

Номер серии	Срок хранения, год (г.) месяц (мес.)	Потеря в массе при высушивании, %	Сульфатная зола, %	Тяжелые металлы, %	Содержание СЭТС, %
10621	До хранения	4,50	0,85	0,00081	21,44
	6 мес.	4,43	0,82	0,00082	21,33
	1 год	4,24	0,81	0,00082	21,21
	1 г. 6 мес.	3,88	0,78	0,00083	21,05
	2 года	3,70	0,77	0,00084	20,64
	2 г. 6 мес.	3,64	0,75	0,00084	20,46
	3 года	3,61	0,69	0,00085	20,28
		3,59	0,62	0,00086	19,72
20621	До хранения	4,62	0,93	0,00074	22,75
	6 мес.	4,59	0,91	0,00075	22,56
	1 год	4,57	0,90	0,00076	22,42
	1 г. 6 мес.	4,52	0,88	0,00077	22,25
	2 года	4,48	0,88	0,00077	21,56
	2 г. 6 мес.	4,46	0,87	0,00078	20,72
	3 года	4,42	0,87	0,00079	20,34
		4,40	0,86	0,00080	19,86
30621	До хранения	3,83	0,68	0,00066	20,86
	6 мес.	3,81	0,67	0,00068	20,73
	1 год	3,78	0,66	0,00069	20,60
	1 г. 6 мес.	3,74	0,64	0,00069	20,48
	2 года	3,68	0,63	0,00070	20,25
	2 г. 6 мес.	3,64	0,62	0,00081	20,19
	3 года	3,60	0,60	0,00082	20,08
		3,59	0,62	0,00083	18,86
40621	До хранения	2,85	0,74	0,00052	21,27
	6 мес.	2,81	0,73	0,00054	21,04
	1 год	2,78	0,70	0,00055	20,86
	1 г. 6 мес.	2,76	0,69	0,00056	20,70
	2 года	2,72	0,68	0,00057	20,58
	2 г. 6 мес.	2,69	0,67	0,00058	20,33
	3 года	2,64	0,65	0,00060	20,20
		2,58	0,63	0,00062	19,25
50621	До хранения	2,92	0,88	0,00078	20,71
	6 мес.	2,84	0,87	0,00079	20,67
	1 год	2,79	0,86	0,00079	20,55
	1 г. 6 мес.	2,70	0,83	0,00080	20,49
	2 года	2,67	0,81	0,00081	20,28
	2 г. 6 мес.	2,65	0,78	0,00082	20,16
	3 года	2,62	0,77	0,00083	20,05
		2,60	0,75	0,00084	18,86

На основании результатов, приведенных в табл. 2, установили, что содержание СЭТС в субстанции тенэстрола не менее 20,0%.

Согласно данным исследования стабильности хранения препарата (табл.2**)** препарат стабильно хранится в течение 2,5 лет, поэтому регламентируем: срок хранения 2 года.

Остаточные количества органических растворителей. Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл пропилового спирта, доводят объем раствора до метки и перемешивают.

По 1 мкл полученного раствора и РСО органических растворителей попеременно хроматографируют на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором, получая не менее 5 хроматограмм в следующих условиях: колонка стеклянная с размером 0,3х250 см; сорбент - хроматон N-AW-DMCS с размером частиц 0,16 мм; неподвижная фаза - SE -52; температура колонки изменяется по

программе от 50 °С до 110 °С; температура испарителя и детектора – 230 °С; скорость газа-носителя (азот) - 20 мл/мин.

Содержание органического растворителя (Х) в процентах в субстанции вычисляют по формуле:

$$X = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot 100}{B_0 \cdot m_1}$$

где: *B_1-среднее значение отношений площадей пиков органического растворителя к площадям пиков стандарта из хроматограмм испытуемого раствора; B_0- среднее значение отношений площадей пиков органического растворителя к площадям пиков стандарта из хроматограммы раствора РСО органического растворителя; m_1 - масса навески субстанции, г; m_0 - масса навески РСО органического растворителя.*

Приготовление растворов РСО органических растворителей (этанол, экстракционный бензин, этилацетат). Около 1,16 г (точная навеска) органического растворителя (этанол 96,0%, экстракционный бензин, этилацетат) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора пропиловым спиртом до метки и перемешивают. С каждого стандартного раствора отбирают по 2 мл, помещают во флакон ГЖХ, перемешивают, фильтруют через фильтр миллипор. Растворы используют свежеприготовленными.

Остаточное количество этанола в субстанции тенэстрола должно быть не более 0,5% (5000 ppm), экстракционного бензина - 0,05 % (500 ppm), этилацетата - 0,06 % (600 ppm) (ГФ РУз, издание 1, том 1, с. 873-880).

Микробиологическая чистота. Препарат должен соответствовать требованиям по микробиологической чистоте ГФ XI, вып.2. с.193 и Изменение № 2 от 29.09.2005 г., категория 3.Б. Испытания проводят как для препарата, необладающего антимикробной активностью в условиях испытания. В 1 г препарата допускается наличие не более 10^4 общего числа аэробных бактерий и $2 \cdot 10^2$ общего числа грибов (суммарно). Не допускается наличие бактерий семейства Escherihia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus и не более 10^2 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий.

Упаковка. По 0,25; 0,5; 1,0 кг в банки из стекломассы типа БВ-1000-63-ОС-1 или БВ-2000-90-ОС-1 по ОСТ 64-2-71-80. Банки укупоривают навинчивающимися пластмассовыми крышками типа 1.1-63 или 1.1-90 по ОСТ 64-2-87-81. Под крышку вкладывают уплотнительную прокладку из картона по ГОСТ 9347-74 марки «А» и пергамента по ГОСТ 1341-84. Крышку обтягивают пергаментом по ГОСТ 1341-84, обвязывают нитками хлопчатобумажными по ГОСТ 6309-87, концы которых подводят под этикетку. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е или из бумаги писчей по ГОСТ 18510-87Е, затем завертывают ее в бумагу оберточную по ГОСТ 8273-75, на которую наклеивают такую же этикетку, как и на банку.

Банки упаковывают в ящики из листовых древесных материалов по ГОСТ 5959-86Е или в ящики из гофрированного картона по ОСТ 64-064-88, или ящики деревянные для лекарственных средств по ОСТ 64-7-457-83. Дно и стенки ящика выстилают бумагой оберточной по ГОСТ 8273-75. Свободное пространство в ящике заполняют макулатурой бумажной или картонной по ГОСТ 10700-89 или алигнином медицинским по ОСТ 81-39-79. В ящик вкладывают упаковочный лист.

По 0,1 - 1,0 кг в двойные пакеты по ОСТ 64-065-88, изготовленные из пленки полиэтиленовой по ГОСТ 10354-82, сорт «пищевая», герметично запаянные сварным швом. Между пакетами вкладывают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е или писчей по ГОСТ 18510-87Е; допускается этикетку наклеивать на пакет. Пакет помещают в ящик из гофрированного картона по ГОСТ 13511-91, ГОСТ 13512-91 или вкладывают в трехслойный бумажный мешок по ГОСТ 2226-88. Один слой мешка подвертывают внутрь, два слоя прошивают машинным способом или завязывают нитками хлопчатобумажными швейными по ГОСТ 6309-93 или шпагатом № 3 или № 4 по ГОСТ17308-88, пломбируют концы ниток или шпагата, заклеивают этикеткой из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е или писчей по ГОСТ 18510-87Е. Допускается использование четырех и пятислойных мешков.

Групповая и транспортная упаковка в соответствии с ГОСТ 17768-90Е.

Маркировка. На этикетке указывают наименование ведомства, предприятие-изготовитель, его адрес и товарный знак, название препарата на латинском, государственном и русском языках, количество препарата, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штрих-код. Надписи на упаковочном листе в соответствии с ГОСТ 17768-90Е. Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90Е.

Хранение. В защищенном от света месте.

Основное фармакологическое действие. Эстрогенное средство.

Разработанная методика количественного определения СЭТС апробирована при проведении постадийного контроля производства субстанции тенэстрола (табл. 3).

Таблица 3

Выход СЭТС по стадиям технологических процессов

Стадии технологического процесса	Выход СЭТС, в %	
	от веса сырья	от содержания в сырье
Сырье	1450,00	100,00
Суммарный экстракт	1409,40	97,20
Шрот	40,60	2,80
Бензиновое извлечение	195,89	13,51
Очищенный раствор СЭТС	1213,60	83,69
Этилацетатное извлечение СЭТС	1204,90	83,10
Маточник	8,55	0,59
Готовый продукт	1204,90	83,10

Из табл. 3 видно, что выход СЭТС составляет более 83,1% от содержания в сырье.

Выводы

1. Подобрана качественная реакция СЭТС в субстанции тенэстрола, по которой сесквитерпеновый остаток подтверждается цветной реакцией с ванилином в серной кислоте.

2. Предложен метод количественного определения СЭТС в субстанции тенэстрола методом неводного титрования, согласно которому содержание СЭТС в пересчете на ферутинин регламентировано не менее 20,0%.

3. В соответствии с ГФ РУз (издание 1, том 1) установлены показатели, такие как потеря массы при высушивании (не более 5,0 %), тяжелые металлы (не более 0,001%), сульфатная зола (не более 1,0%) и остаточное количество органических растворителей (этанол – не более 0,5%, экстракционный бензин – не более 0,05 %, этилацетат – не более 0,06 %).

4. Изучено изменение содержания СЭТС по истечении времени в субстанции тенэстрола, на основе результатов регламентирован срок хранения 2 года.

5. На основе полученных результатов исследований разработан проект временной фармакопейного статьи на субстанцию «Тенэстрол».

Список литературы

1. Мелибоев С., Рахмонкулов У., Ресурсы ферулы тонкорассеченной в верховьях р. Ангрен // Докл. АН РУз. –Ташкент: АН РУз, 1983. –№ 5. –С. 48 -49.

2. Кудряшев С.Н. Эфиромасличные растения и их культура в Средней Азии. – Ташкент, 1937. – С. 152-158.

3. Саидходжаев А.И. Терпеноиды растений рода Ferula L. дис. … докт. хим. наук. – Ташкент: 1984. – 386 с.

4. Хасанов Т.Х., Саидходжаев А.И., Никонов ГК. Строение Теферина – нового сложного эфира из корней Ferula tenuisecta // Химия природных соединений. 1974. –№4. –С.528-529.

5.Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. Terpenoids of plants of the Ferula genus. I. Natural carotane derivatives // Chemistry of Natural Compounds. 1995. – No. 31(6). – P. 645-652.

6. Потапов В.М., Никонов Г.К. Сложные эфиры ферулы тонкорассеченной, произрастающей в Каратау // Известия АН Каз ССР. «Серия химическая». 1980, –№ 2. –С. 68-69.

7. Прокопенко А.П. Химическое изучение растений семейства зонтичных и разработка способов получения из них лекарственных препаратов // Автореф. дис. … докт. фарм. наук. –Тбилиси, 1974. –С. 35-43.

8. 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. – No. 47. – P. 182–184.

9. Malikova, M.K., Akhmedova, K.K., Rakhmanberdyeva, R.K. Zhauynbaeva K. S. Pectinic Substances from Ferula kuhistanica and F. tenuisecta // Chemistry of Natural Compounds. 2018. – No. 54. – P. 10–12.

10. Asilbekova D.T., Ozek G., Ozek T., Nigmatullaev A.M., Bobaqulov 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 (Turkey), 1-3 August 2014. – P. 38.

11. Nazrullaev S.S., Syrov V.N., Akhmedkhodjaeva Kh.S., Khushbaktova Z.A. Estrogenic activity of Tefestrol injection medicinal form // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds: Proceed. of the symp. –Tashkent, October 16-18 2007.– P. 58.

12. Назруллаев С.С., Сыров В.Н., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Ахмедходжаева Х.С., Курмуков А.Г., Хушбактова З.А. Эстрогенная активность суммы терпеноидов из Ferula tenuisecta – паноферола и его влияние на продуктивность кур-несушек // Матер. конф. «Актуальные проблемы биологии и ее преподавания». – Ташкент, 2009. – С. 436-437.

13. Маматханов А.У. Очистка и разделение тефэстрола. // Фармацевтический журнал. 2009. – № 2. – С. 30-33.

14. 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.

15. Tukhtasheva V.F., Rejepov J., Djakhangirov F.N., Zakhidova L.T., Halilov R.M., Saidkhodjayeva D.M. Antiprostatic activity of ferulene in male rats // International Journal of Current Research and Review. 2021. –V. 13 (07). –P. 4-8.

16. Tukhtasheva V.F., Zakhidova L.T., Khalilov R.M., Tursunkhojaeva F.M. The effect of a combina-

tion of sesquiterpenoid alcohols esters of Ferula tenuisecta and cyproterone acetate on the mass of androgen-dependent organs and biochemical parameters of rats // Journal of Pharmaceutical Negative Results. –2022. – V.13 (7). –P. 3241-3247.

17. Цетлин А.Л., Никонов Г.К., Шварев И.Ф., Пименов М.Г. К вопросу о противоопухлевой активности природных кумаринов // Растительные ресурсы. 1965. –Т.1, –вып. 4. – С.507-511.

18. Арипов Х.Н., Ахмедходжаева Х.С., Маматханов А.У., Джахангиров Ф.Н., Тураходжаев М.Т., Саидходжаев А.И., Асадов Д.А., Твердикова Л.Н., Зигизмунд В.А. Комбинированный оральный контрацептив // Патент РУз № 2725. 1995.

19. Naji Reyhani G.S., Karimi E., Oskoueian E., Homayouni-Tabrizi M., Iranshahi M. Ferutinin: A phytoestrogen from ferula and its anticancer, antioxidant, and toxicity properties // Journal of Biochemical and Molecular Toxicollogy. 2021. – e22713. – P. 1-8.

20. Маматханов А.У., Саидходжаев А.И., Юсупов Б.Х., Тураходжаев М.Т., Кушмурадов А.Ю., Котенко Л.Д., Ахмедходжаева Х.С., Маликов В.М. Способ получения Паноферола // Патент РУз № 2580. Государственный реестр изобретений РУз. – 1994 г.

21. Рафиков Р.А., Маматханов А.У., Тураходжаев М.Т., Арипов Х.Н., Саидходжаев А.И., Котенко Л.Д. Способ выращивания сельскохозяйственной птицы // Патент РУз № 4066. Государственный реестр изобретений РУз. – 01.11.1996 г.

22. 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.

23. 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.