PHARMACEUTICAL SCIENCES

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ АНТИГЕЛЬМИНЬНОГО СРЕДСТВА ГЕЛЬМИНТАЛЕМА НА ОСНОВЕ ФЛАВОНОИДОВ *Ammothamnus lehmannii*

Маматханова М.А.
доктор технических наук, Институт химии растительных веществ АН РУз
Халилов Р.М.
доктор технических наук, профессор, Институт химии растительных веществ АН РУз
Хажибаев Т.А.
PhD по техническим наукам, Институт химии растительных веществ АН РУз
Абдуазимов Б.Б.
PhD по техническим наукам, Институт химии растительных веществ АН РУз
Маматханов А.У.
доктор технических наук, профессор, Институт химии растительных веществ АН РУз
Сагдуллаев Ш.Ш.
доктор технических наук, академик, Институт химии растительных веществ АН РУз

PHYSICOCHEMICAL STUDY AND STANDARDIZATION OF THE ANTHELMINTIC GELMINTALEM SUBSTANCE BASED ON FLAVONOIDS FROM *Ammothamnus lehmannii*

Mamatkhanova M.
Doctor of Technical Sciences, Institute of Chemistry of Plant Substances
Khalilov R.
Doctor of Technical Sciences, Professor, Institute of Chemistry of Plant Substances
Khajibaev T.
PhD in Technical Sciences, Institute of Chemistry of Plant Substances
Abduazimov B.
PhD in Technical Sciences, Institute of Chemistry of Plant Substances
Mamatkhanov A.
Doctor of Technical Sciences, Professor, Institute of Chemistry of Plant Substances
Sagdullaev Sh.
Doctor of Technical Sciences, Academic, Institute of Chemistry of Plant Substances

Аннотация

В статье представлено физико-химическое исследование субстанции гельминталема, активным компонентом которой является сумма флавоноидов (аммотамнидин, леманин, лютеолин). Разработана методика количественного определения флавоноидов с использованием спектрофотометрии при длине волны 282 нм с пересчетом на аммотамнидин-стандарт. Метрологическая характеристика метода (n=6, P=95%) показала относительную ошибку ±2,1%, что подтверждает его воспроизводимость. Для идентификации подлинности предложены качественные реакции с порошком магния (красное окрашивание) и хлоридом окисного железа (коричневато-зеленое окрашивание). Изучена стабильность пяти серий субстанции в течение 3 лет, установлено снижение содержания флавоноидов до 46,92–48,74% через 3 года, что позволило регламентировать срок хранения 2 года. Потеря массы при высушивании составила 3,27–4,64% (норма ≤5,0%), сульфатной золы — 0,60–0,98% (норма ≤1,0%), тяжелых металлов — 0,00072–0,00096% (норма ≤0,001%). Содержание флавоноидов в субстанции не менее 50,0%. Анализ технологического процесса показал выход флавоноидов 84,7% от содержания в сырье. Разработанная методика апробирована для постадийного контроля производства, что подтверждает её применимость в фармацевтической практике.

Abstract

The article presents a physicochemical study of the gelmintalem substance, with the active component being a sum of flavonoids (ammotamnidin, lemanin, luteolin). A method for quantitative determination of flavonoids was developed using spectrophotometry at a wavelength of 282 nm, calculated as ammotamnidin standard. The metrological characteristics of the method (n=6, P=95%) showed a relative error of ±2.1%, confirming its reproducibility. Qualitative tests for authenticity were proposed: reaction with magnesium powder (red coloration) and ferric chloride (brownish-green coloration). Stability studies of five batches over 3 years revealed a decrease in flavonoid content to 46.92–48.74% after 3 years, establishing a shelf life of 2 years. Loss on drying ranged from 3.27–4.64% (limit ≤5.0%), sulfated ash from 0.60–0.98% (limit ≤1.0%), and heavy metals from 0.00072–0.00096% (limit ≤0.001%). The flavonoid content in the substance is at least 50.0%. Analysis of the production process showed an 84.7% flavonoid yield from the raw material. The developed method was validated for staged production control, confirming its applicability in pharmaceutical practice.

Ключевые слова: Гельминталем, флавоноиды, стандартизация, спектрофотометрия, стабильность.

Keywords: Gelmintalem, flavonoids, standardization, spectrophotometry, stability.

Введение

Ammothamnus lehmannii Bunge – аммотамнус Леманна из семейства *Fabaceae* (бобовые) – кустарничек высотой 30–50 см. Стебли от основания сильноветвистые, ветви прутьевидные, длиной 5–10 см. Прилистники линейные, листья длинные, перистые, с расставленными листочками. Цветки в рыхлых многоцветковых кистях. Венчик белый. Бобы линейные, длиной 5-10, шириной 0,2-0,4 см, серповидно-изогнутые. Семена желтовато-коричневые, голые, овально-шаровидные. Цветёт в апреле – июне, плодоносит в июне – июле. Размножается семенами. Продолжительность жизни – 10–20 лет [1].

Ammothamnus lehmannii произрастает на песках и по гравельно-галечниковым субстратам. Растение цветет в апреле-мае, плодоносит в мае-июне. Распространен в Узбекистане в Бухарской и Сурхандарьинской областях.

Ботаниками ИХРВ АН РУз были проведены поисковые работы по нахождению массивов зарослей *A. lehmanii* в Бухарской области. Найдены заросли растения в окрестностях Аяк-агитма, села Чурук, на северном склоне горы Кульджуктау, в окрестности Жаманжар сая Навоинской области. В растительном покрове доминирует аммотамнус, компонентами являются терескен, виды полыни, цельнолистник, ферула вонючая и злаки.

Корни *A. lehmanii* содержат 4,7-5,1 % органических кислот, такие как лимонная, яблочная, винная, щавелевая, молочная, янтарная, малиновая, а также фенолкарбоновые кислоты и их производные: n-гидроксибензойная, протокатеховая [2]. Алкалоиды составляют 0,12-0,72%: N–окись матрина, софокарпидин, матрин, софокарпин, цитизин, леманнин, N–окись леманнина [3]. Авторами показано содержание витаминов, белков, микроэлементов, а также свободных и связанных аминокислот в различных органах растений и в различные фазы вегетации, в процентах к сухой массе *A. lehmanii* [4]. В корнях этого растения из флавоноидов изолированы аммотамнидин, кверцетин, лютеолин, леманин [5, 6].

Надземные части *A. lehmanii* содержат 0,6-4,4 % алкалоидов (пахикарпин, софокарпин, аммотамнин, N–окись матрина, матрин, леманнин, софокарпидин, цитизин) [3, 7], 4,79-6,43 % органических кислот (яблочная, лимонная) [2], 4% красителей [8] и 0,5-1% флавоноидов (лютеолин, кверцетин, рутин, изокверцетин, цинарозид) [6].

Отвар растения используется при лечении ревматизма. Выделенный алкалоид софокарпин имеет ганглиоблокаторные свойства [9]. Показана гастропротекторная активность леманина и аммотамнидина на моделях язв, вызванных стрессом, и язв, индуцированных резерпином и бутадионом [10], и высокая лечебная активность их суммы при лечении гепатита [11], а также антигельминтную активность [12]. На основе суммы флавоноидов, выделенных из корней *A. lehmannii*, разработан антигельминтный препарат, условно названный «Гельминталем», и технология его производства [12]. Показано пребиотическое действие суммы флавоноидов из корней *A. lehmannii* [13].

Цель иследования – стандартизации субстанции антигельминьного средства гельминталема.

Экспериментальная часть

Для проведения экспериментов было заготовлено сырье из корней *A. lehmannii*, собранных в период 20 апреля – 10 мая 2014 года в Бухарской области Республики Узбекистан, на северном склоне горы Кульджуктау, в окрестности Жаманжар сая. Высушенные корни 2-5 см длиной, 4-7 мм в диаметре, на поперечном срезе округлые. Поверхность корней продольно-морщинистая. Кора темно- или красновато-бурого цвета. От основного корня отходят во все стороны многочисленные тонкие придаточные корни. Поверхность неочищенных корней красновато-бурого цвета, продольно-морщинистая. Запах слабый своеобразный, вкус горьковатый.

Заготовку корней *A. lehmannii* проводили по следующей методике. У растения срезали надземную часть, затем выкапывали корневую систему на глубину до 60 см в радиусе около 40 см, подрезая корень лопатой. Образовавшуюся лунку засыпали землёй.

Сушку сырья проводили в соответствии с условиями, описанными в [14].

Свежевскопанное корни *A. lehmannii* сушили при температуре не выше 60 °С с принудительной вентиляцией воздуха со скоростью 9 м/с в течение 6 часов. Корни размещали на противне сушилки слоем толщиной 15 мм.

Входной контроль сырья проводили в соответствии с методикой, описанной в [6].

Внешние признаки цельного сырья. Для получения препарата используются корни 2-5 см длиной, 4-7 мм в диаметре, на поперечном срезе округлые. Поверхность корней продольно-морщинистая. Кора темно- или красновато-бурого цвета. От основного корня отходят во все стороны многочисленные тонкие придаточные корни. Поверхность неочищенных корней красновато-бурого цвета, продольно-морщинистая. Запах слабый своеобразный, вкус горьковатый.

Внешние признаки измельченного сырья. Кусочки корней размера от 1 до 20 мм. Цвет темно- или красновато-бурый. Запах слабый своеобразный, вкус горьковатый.

Числовые показатели. Влажность не более 13% (ГФ XI, вып. 1, с. 285); золы общей не более 8% (ГФ XI, вып. 2, с. 24); золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты не более 2%(ГФ XI, вып. 2, с. 25); других частей растения (листьев, черешков, в том числе отделенных при анализе) не более 5% (ГФ XI, вып. 1, с. 275); частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, не более 10% (ГФ XI, вып. 1, с. 275); частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 5% (ГФ XI, вып. 1, с. 275); органической примеси не более 2% (ГФ XI, вып. 1, с. 276); минеральной примеси не более 2% (ГФ XI,

вып. 1, с. 276).

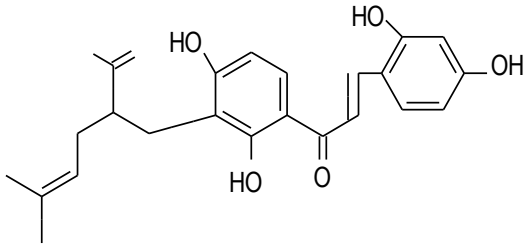
Субстанцию антигельминтного препарата гельминталема, выделенную из корней аммотамнуса Леманна, получили с использованием следующей технологии [11, 12, 15]:

Воздушно-сухое сырье измельчали в молотковой мельнице, взвешивали 50,0 кг и загружали в экстрактор, куда заливали 200 л 90%-ного этанола из мерника. Экстракцию суммы флавоноидов проводили в течение 6 часов. Первый этанольный экстракт (150 л) фильтровали в сборник. Затем в экстрактор заливали 150 л новой порции 90%-ного этанола и последовательно проводили вторую, третью, четвертую и пятую экстракции аналогичным образом. В результате получали 750 л отфильтрованного спиртового раствора суммы флавоноидов, который порциями по 20–25 л передавали в вакуумвыпарной аппарат для концентрирования. Сгущённый спиртовой экстракт объёмом 50 л сливали в реактор и разбавляли 25 л очищенной воды. Флавоноиды из водного раствора экстрагировали н-бутанолом шестикратно порциями по 35 л. Бутанольный экстракт порциями по 4–6 л подавали в роторный испаритель и концентрировали до получения сухой массы. В колбу добавляли 10 л 3%-ного водного раствора KOH и перемешивали до полного растворения технического продукта. Полученный раствор переливали в сосуд, куда небольшими порциями добавляли 5%-ный водный раствор HCl до достижения pH 5–7, при котором флавоноиды выпадали в осадок. Осадок отделяли фильтрацией, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе в течение суток. Высушенную массу измельчали, повторно сушили при температуре 40–50 °C в сушильном шкафу и просеивали через сито с отверстиями 0,5 мм. Выход субстанции гельминталема составил 4,1% от массы исходного сырья.

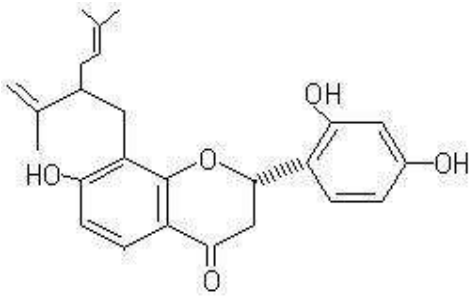
Стандартизацию субстанции гельминталема проводили в соответствии с методиками, приведёнными в Государственной фармакопее Республики Узбекистан [16].

Результаты и их обсуждение

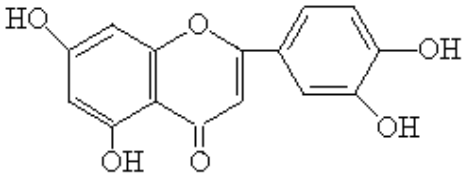
Действующим веществом субстанцию гельминталема является сумма флавоноидов, содержащая аммотамнидин, леманин, лютеолин.



Аммотамнидин
Эмпирическая формула: $C_{25}H_{28}O_5$
Температура плавления: 112-114 °C



Леманин
Эмпирическая формула: $C_{25}H_{28}O_5$
Температура плавления: 102-103 °C



Лютеолин
Эмпирическая формула: $C_{15}H_{10}O_6$
Температура плавления 251-253 °C

Для количественного определения суммы флавоноидов в субстанции гельминталема предложена следующая методика: около 0,050 г, растертого в ступке и предварительно высушенного до постоянной массы препарата (точная навеска), растворяют в 30 мл 95% этилового спирта в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А). 1,0 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор Б).

Измеряют оптическую плотность полученного раствора Б на спектрофотометре при длине волны 282 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 95% этиловый спирт.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на аммотамнидин – стандарт в сухом препарате в процентах (X) вычисляют по формуле 1:

$$X = \frac{a_0 \cdot 0{,}25 \cdot 50 \cdot 25 \cdot D \cdot 100}{100 \cdot 25 \cdot a \cdot 0{,}25 \cdot D_0}; \quad (1)$$

где: a_o – масса СО аммотамнидина в граммах; а – масса препарата в граммах; D_o – оптическая плотность раствора СО аммотамнидина; D – оптическая плотность раствора препарата.

Метрологическая характеристика метода определения суммы флавоноидов в субстанции при n=6 и P=95% приведены в табл. 1.

Таблица 1

Метрологическая характеристика метода

Показатели	Обозначения	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
		50,1	52,9	52,4	51,2	50,8	51,6
Среднее арифметическое	$\bar{x}$	51,5					
Отклонение от среднего арифметического	d_i	-1,4	1,4	0,9	-0,3	0,7	0,1
	d_i^2	1,96	1,96	0,81	0,09	0,49	0,01
	Σd_i^2	5,32					
Дисперсия	S^2	1,064					
Среднее квадратичное отклонение	S	1,0315					
Стандартное отклонение от среднего результата	s_x^-	0,421					
Число степеней свободы	f	5					
Доверительная вероятность	p	0,05					
Коэффициент Стьюдента	t	2,57					
Полуширина доверительного интервала	$\Delta \bar{x}$	1,082					
Относительная ошибка	±E,%	2,10					

Расчет метрологических характеристик метода анализа показал, что относительная ошибка результата отдельного определения составляет ±2,1%.

Для подтверждения подлинности препарата предложены две реакции.

Первая реакция – с порошком магния или магниевой стружкой при предварительном нагревании раствора препарата – окраска раствора переходит в красный цвет, что свидетельствует о флавоноидном характере препарата. Для этого 0,05 г препарата растворяют в 5 мл 95% этилового спирта при нагревании на водяной бане (50-60)° С, затем прибавляют 0,05 г порошка магния или магниевой стружки; постепенно раствор окрашивается в красный цвет (флавоноиды).

Вторая реакция подлинности – с хлоридом окисного железа – появление коричневато-зеленого окрашивания свидетельствует о наличии фенольного гидроксила. Для этого 0,05 г препарата растворяют в 5 мл 96% этилового спирта при нагревании на водяной бане при 50-60 °С, к 1 мл полученного раствора прибавляют 9 мл воды и 2-3 капли раствора хлорида окисного железа; появляется коричнево-зеленое окрашивание (фенольный гидроксил).

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

Таблица 2.

Результаты анализа 5 образцов субстанции гельминталема и их стабильность при хранении

№ серии	Срок хранения, год (г.) месяц (мес.)	Описание Порошок желтовато-коричневого цвета Гигроскопичен, слегка комкуется. Запах слабый своеобразный.	Потеря в массе при высушивании %	Сульфатная зола, %	Тяжелые металлы, %	Содержание суммы флавоно-идов, %
10617	До хранения	Соотв.	4,52	0,84	0,00091	51,42
	6 мес.	Соотв	4,45	0,82	0,00092	51,33
	1 год	Соотв	4,21	0,81	0,00092	51,22
	1 г. 6 мес.	Соотв	3,86	0,78	0,00093	51,07
	2 года	Соотв	3,67	0,77	0,00094	50,84
	2 г. 6 мес.	Соотв	3,48	0,71	0,00095	50,38
	3 года	Соотв.	3,40	0,68	0,00096	48,43
20617	До хранения	Соотв.	3,95	0,91	0,00084	51,72
	6 мес.	Соотв.	3,84	0,91	0,00085	51,56
	1 год	Соотв	3,76	0,90	0,00086	51,40
	1 г. 6 мес.	Соотв	3,71	0,88	0,00087	51,28
	2 года	Соотв	3,57	0,87	0,00088	50,63
	2 г. 6 мес.	Соотв	3,50	0,86	0,00089	50,28
	3 года	Соотв	3,43	0,86	0,00089	48,74
30617	До хранения	Соотв.	3,74	0,67	0,00086	50,96
	6 мес.	Соотв.	3,62	0,66	0,00089	50,68
	1 год	Соотв	3,54	0,64	0,00089	50,52
	1 г. 6 мес.	Соотв	3,48	0,63	0,00090	50,37
	2 года	Соотв	3,41	0,62	0,00091	50,19
	2 г. 6 мес.	Соотв	3,37	0,62	0,00091	50,02
	3 года	Соотв	3,32	0,60	0,00093	47,64
40617	До хранения	Соотв.	4,64	0,73	0,00072	51,27
	6 мес.	Соотв.	4,49	0,70	0,00075	50,86
	1 год	Соотв	4,42	0,69	0,00076	50,70
	1 г. 6 мес.	Соотв	4,37	0,67	0,00076	50,58
	2 года	Соотв	4,30	0,66	0,00078	50,33
	2 г. 6 мес.	Соотв	4,22	0,66	0,00079	50,14
	3 года	Соотв	4,16	0,65	0,00081	47,96
50617	До хранения	Соотв.	3,62	0,98	0,00077	50,72
	6 мес.	Соотв.	3,54	0,97	0,00078	50,68
	1 год	Соотв	3,49	0,96	0,00079	50,60
	1 г. 6 мес.	Соотв	3,43	0,93	0,00081	50,52
	2 года	Соотв	3,40	0,91	0,00081	50,38
	2 г. 6 мес.	Соотв	3,35	0,88	0,00082	50,17
	3 года	Соотв	3,27	0,87	0,00084	46,92

Как видно из табл. 2 все образцы препарата представляют собой порошок от желтовато-коричневого до коричневого цвета, гигроскопичен и слегка комкуется. Запах слабый, своеобразный.

По данным табл. 2 потеря в массе при высушивании колеблется от 3,62% до 4,64%, поэтому регламентируем норму для данного показателя не более 5,0%.

Согласно экспериментальным данным табл. 2 содержание сульфатной золы колеблется от 0,67% до 0,98%, поэтому установили не более 1,0%.

Тяжелые металлы колеблются от 0,00072% до 0,00091%, поэтому регламентируем не более 0,001%.

На основании результатов, приведенных в табл. 2, установили, что содержание суммы флавоноидов в субстанции гельминталема не менее 50,0%.

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

Разработанная методика апробирована при проведении постадийного контроля производства субстанции гельминталема (табл. 3).

Таблица 3

Выход суммы флавоноидов по стадиям технологических процессов

Полупродукты и продукты технологического процесса	Выход суммы флавоноидов, в %	
	от веса сырья	от содержания в сырье
Корни аммотамнуса Леманна	3,0	100,0
Объединенный спиртовый экстракт	2,868	95,6
Шрот	0,132	4,4
Бутанольное извлечение	2,616	87,2
Маточник после извлечения бутанолом	0,252	8,4
Водный маточник после осаждения	0,075	2,5
Субстанция	2,541	84,7

Из табл. 3 видно, что выход суммы флавоноидов составляет более 84,7% от содержания в сырье.

Вывод

Разработана методика стандартизации субстанции гельминталема (*Ammothamnus lehmannii*), основанная на спектрофотометрическом определении флавоноидов (аммотамнидин, леманин, лютеолин) при 282 нм с ошибкой ±2,1%. Подтверждена подлинность качественными реакциями, установлена стабильность (2 года) и регламентированы показатели качества (флавоноиды ≥50,0%, потеря массы ≤5,0%, сульфатная зола ≤1,0%, тяжелые металлы ≤0,001%).

Финансовая поддержка. Данная работа финансировалась за счет средств базового финансирования Института химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан.

Литература

1. Джумалиев Я.Дж. Ценные растения государственного природного заповедника «Берекетли каракум» // Проблемы освоения пустынь. 2014. №3-4. С.71-73.

2. Саттикулов А., Абдуллаев Ш.В., Батиров Э.Х., Курбатов Ю.В. Органические кислоты *Ammothamnus lehmannii* Bge // Химия природных соединений. 1982. №5. С. 648.

3. Кушмурадов Ю.К., Асланов Х.А., Кучкаров С. Исследование алкалоидов *Ammothamnus lehmannii* // Химия природных соединений. 1975. №13. С. 377-380.

4. Абдуллаев Ш.В., Борисова В.А.Состав растений: от химических элементов до красильных веществ. Наманган: Усмон Носир Медиа, 2022. 132с.

5. Egamberdieva D., Mamedov N., Ovidi E., Tiezzi A., Craker L. Phytochemical and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from Uzbekistan: A Review // Journal of Medicinally Active Plants. 2017. Vol. 5(2). P. 59-75.

6. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш. Стандартизация корней *Ammothamnus lehmannii* // Фармацевтический вестник Узбекистана, 2015. №2. С. 80-83.

7. Акрамов С.Т., Киямитдинова Ф., Юнусов С.Ю. Исследование алкалоидов *Ammothamnus lehmannii* Bge. // Докл. АН УзССР. 1961. №3. С. 32-33.

8. Саттикулов А. Химическое изучение красильных растений *Ammothamnus lehmannii Bge* и *Vexibia pachycarpa* Jakovl. // Автореф. дис. … канд. хим. наук, Ташкент, 1984. С. 8-19.

9. Маматханова М.А., Рахимова К.А., Азимова К.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Халилова Н.Ш. Оптимальные условия экстракции суммы флавоноидов из надземной части *Ammothamnus Lehmannii* и очистки спиртового экстракта от сопутствующих веществ, придающих зеленую окраску // Danish Scientific Journal. 2023. No72. P. 57–62.

10. Syrov V.N., Yuldashev M.P., Tursunova N.V., Khushbaktova Z. A. Isolation, structural studies, and antiulcer activity of Lehmanin and ammothamnidin from *Ammothamnus lehmannii* // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2010. V. 44. P. 64-67.

11. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Муталова Д.К., Юсупова С.М., Турсунова Н.В., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р., Нигматуллаев Б.М. Способ получения гепатозащитного средства из надземной части *Ammothamnus lehmannii* // Патент РУз № IAP 05553, опубликован в официальном бюллетене. № 3, 2018.

12. Маматханова М.А., Исламова Ж.И., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Технология производства антигельминтного средства из корней *Ammothamnus lehmannii* // Химико фармацевтический журнал. 2020, Том 54, №9, С.37-42.

13. Исламова Ж.И., Ахмедова Г.Х., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Артыкова Д.М. Оценка пребиотического действия суммы флавоноидов из *Ammothamnus Lehmannii* // Журнал теоретической и клинической медицины. 2022. №1. С. 68-70.

14. Маматханова М.А., Гулямова Д. Р., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Зависимость изменения содержания флавоноидов в корнях *Ammothamnus lehmannii* от способа сушки // Фармацевтический журнал. 2020. №2. С. 62–67.

15. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Процесс экстракции суммы флавоноидов из корней *Ammothamnus lehmannii* // Химия и химическая технология. 2016. №1. С.70-74.

16. Ўзбекистон Республикаси давлат фармакопеяси. Тошкент, 2021. I нашр, 1-жилд, 1-қисм. 1216 б.