

ИБАДУЛЛАЕВА ҒАЛИЯ СӘРУАРҚЫЗЫ

**СО₂-экстракттары негізінде жаңа фитопрепараттардың
фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау**

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:
фармацевтика ғ. д., проф.
Ділбарханұлы Рахымжан
мед. ғ. д., проф.
Пичхадзе Гурам Михайлович
фармацевтика ғ. д.
Устенова Гульбарам Омаргазиевна

Шетелдік ғылыми кеңесші:
фармацевтика ғ. д., проф.
Тихонова Светлана Александровна
Симферополь қ., РФ

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	5
КІРІСПЕ.....	6
1 ДӘРІЛІК ҚҰРАЛДАР ДАЙЫНДАУ ҮШІН ТАБИҒИ ШИКІЗАТТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ ДАМУ БОЛАШАҒЫ.....	10
1.1 Қазақстан Республикасында өсімдік тектес препараттар өндірісінің дамуының заманауи тенденциясы.....	10
1.2 Өсімдік шикізатынан сұйытылған газдармен биологиялық белсенді заттардың экстракциясының теориялық негіздері.....	16
1.3 CO ₂ -экстракциясын фармакологиялық белсенділігі бар жаңа дәрілік құралдарды жасау үшін пайдалану.....	20
1.4 Батпақты Иір тамырсабақтарының және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің медицинада қолданылуы.....	22
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	29
2.1 Зерттеу материалдары.....	29
2.2 Зерттеу әдістері.....	29
3 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІНЕН CO₂ ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУ ЖӘНЕ САПАСЫН БАҒАЛАУ.....	36
3.1 Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен CO ₂ -экстрактысын алу.....	38
3.2 Батпақты Иір тамырсабақтарынан алынған CO ₂ -экстрактысының сапасын бағалау.....	42
3.3 Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған CO ₂ -экстрактысының сапасын бағалау.....	56
4 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІНІҢ CO₂-ЭКСТРАКТТАРЫ НЕГІЗІНДЕ ЖАҢА ФИТОПРЕПАРАТТАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІН ЖАСАУ ЖӘНЕ САПАСЫН БАҒАЛАУ.....	61
4.1 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің CO ₂ - экстракттары негізінде түйіршіктердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау және сапасын бағалау.....	61
4.2 «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын анықтау.....	81
4.3 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің CO ₂ - экстракттары негізінде таблеткалардың оңтайлы құрамы мен технологиясын құрастыру және сапасын бағалау.....	88
4.4 «ЭКСКАИР» таблеткаларының тұрақтылығын анықтау.....	104
4.5 «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін өндірудің және «ЭКСКАИР» таблеткасын өндірудің техника-экономикалық негіздемесін жасау.....	111
5 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТТАРЫНЫҢ, «ЗЕРП-АК БРОНХО» ТҮЙІРШІКТЕРІ МЕН «ЭКСКАИР» ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ	

АРНАЙЫ	БИОЛОГИЯЛЫҚ	БЕЛСЕНДІЛІГІН	
ЗЕРТТЕУ			116
5.1 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарының, «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қауіпсіздігін анықтау.....			116
5.2 Батпақты Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарынан алынған «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін әсерлерін зерттеу.....			126
5.3 Эксперименталды жануарлардың бронх және өкпе тіндерін қалыпты морфологиялық зерттеу нәтижелері.....			129
ҚОРЫТЫНДЫ			143
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ			144
ҚОСЫМШАЛАР			154

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылған:

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 1 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008. -592 бет.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. -792 бет.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 3 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. -864 бет.

Мемлекеттік Фармакопея X, М.: Медицина. – 1968. - 1078 бет.

КСРО Мемлекеттік Фармакопеясы XI. – М.: Медицина, 1987. – 1-басылым – 336 бет.

КСРО Мемлекеттік Фармакопеясы XI. – М.: Медицина, 1989. – 2-басылым – 400 бет.

ҚР СТ 1617-2006. «Дәрілік заттарды өндіру. Тиісті өндірістік практика. Негізгі ережелер».

Дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау бойынша нормативті-техникалық құжатты құру, келісу және сараптау ережесін бекіту туралы ҚР Денсаулық сақтау Министрінің 19 қараша 2009 жылғы №754 бұйрығы.

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесін бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрінің 2009 жылғы 19 қарашадағы № 740 Бұйрығы.

Биологиялық активті заттарды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу ережесін бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрінің 2009 жылғы 19 қарашадағы № 745 Бұйрығы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

- айн/ мин – айналым/минут
КНДФ-критикалық нүктеге дейінгі жағдайдағы газдар
АКЭҚ -5 т Ағынды көмірқышқыл газды экстракциялық қондырғы 5 -
тәжірибелік
АҚШФ – Америка Құрама штаттарының фармакопеясы
ДДСҰ – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ЕФ – Европа фармакопеясы
ЖҚХ -Жұқа қабатты хроматограмма
ІНҚ- Ішкі нормативтік құжат
ҚР – Қазақстан Республикасы
МФ – Мемлекеттік фармакопея
СО₂ - Көмірқышқылды экстракт
СҰ – Стандарттық үлгі
 ε – Жеке анықтаудың нәтижелерінің салыстырмалы тұрақсыздығы
Р – Шынайы ықтималдылық
S – Стандартты ауытқу
S² – Дисперсия
t(P,ν) – Стьюдент критерийінің кестелік көрсеткіші
X_{орт} – Таңдаудың орташа көрсеткіші
ΔX_{орт} – Жеке анықтаудың сенімді интервалының жартылай ені

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі

Экологиялық қауіпсіздіктің қазіргі жағдайында және сыртқы ортаның адам денсаулығына айтарлықтай теріс әсерін ескере отырып, әлемдік фармацевтикалық өндірушілер құрамы табиғатқа жақын, салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылатын және жеткілікті дәрежеде адам денсаулығы үшін тиімді болатын дәрілік құралдарды жасауды алдыңғы қатарлы бағыт деп санайды. Бұл олардың бірқатар артықшылықтарымен қамтамасыз етілген: өсімдік текті дәрілердің табиғаты мен химиялық құрамы адам ағзасына барынша жақын болып келеді, фитотерапия тиімді, салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылады, мөлшерін жеке адамға арнап таңдап алуға болады, сондықтан осындай ерекшеліктері педиатриялық және гериатриялық тәжірибеде орны алмастырылмайтын дәрілік зат болып табылады, сонымен қатар, химиялық құрамының әртүрлілігі фармакологиялық әсердің поливаленттілігін қамтамасыз етеді. Емдеу тәжірибесімен айналысатын дәрігерлердің назары әртүрлі патологиялық жағдайларды емдеу және олардың алдын алу мақсатында көп векторлы, фармакологиялық белсенділік қасиеттеріне ие фитопрепараттарды қолдануға бағытталған. Сондықтан да, халықаралық фармацевтикалық нарықта фитопрепараттардың номенклатурасының өсу тенденциясы байқалып отыр. Жаңа фитопрепараттарды жасау үшін заманауи әдістер қолданылады. Отандық флора өкілдерінің негізінде, дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынған жаңа фитопрепараттарды стандарттау үшін нормативтік құжаттар жасау мәселесі де халықаралық деңгейде қолға алынуда. Бұл бір жағынан сапаны бақылау бойынша нормативтік құжаттарды дайындауды едәуір қолайлы етсе, ал екінші жағынан импорт алмастыру бойынша мемлекеттік бағдарламаны жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

Осы тұрғыдан алғанда, дәрілік қырмызыгүл гүлдері (*Flores Calendula officinalis L.*) және батпақты иір тамырсабақтары (*Rhizomatis Acorus calamus L.*) дәрілік өсімдік шикізаттары емдік қасиеті бар заттарға бай, дәстүрлі және халық медицинасында қолдану тұрғысынан тәжірибесі мол, Қазақстан флорасының типтік өкілдері болып табылады. Бұл өсімдіктердің шикізат қоры да жеткілікті.

Сонымен, батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің негізінде заманауи технологиялық әдістерді қолдана отырып қабынуға қарсы әсер ететін, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін дәрілік құралдарды жасау Қазақстан фармацевтикалық нарығының импорттан тәуелділігін төмендету мәселесін шешудегі өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

Зерттеу мақсаты

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттар алу, олардың негізінде фитопрепараттардың құрамы мен технологиясын жасау және сапасын бағалау.

Зерттеу мәселелері:

- батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттардың технологиясын жасау және сапасын бағалау;
- «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің фармацевтикалық негіздемесін жасау;
- «ЭКСКАИР» таблеткаларының фармацевтикалық негіздемесін жасау;
- «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалары өндірісіне техника-экономикалық негіздеме жасау;
- батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттар мен олардың негізінде алынған фитопрепараттардың қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін анықтау.

Зерттеу объектілері: зерттеу және көмірқышқылды экстракттар мен фитопрепараттарды алу негізінде екі түрлі өсімдік шикізаты қолданылды: батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері мен медицинада қолдануға рұқсат етілген, ҚР МФ талаптарын қанағаттандыратын келесі дәрілік және көмекші заттар: аскорбин қышқылы, аэросил, кальций стеараты, этанол, қант опасы, қант шырыны және лимон қышқылы.

Зерттеу әдістері: физикалық және физика-химиялық, фармакогностикалық, фармако-технологиялық, биологиялық және статистикалық.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

- отандық дәрілік өсімдік шикізаттары - батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттарының технологиясы және сапасын бағалау алғаш рет жасалды;
- батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттарының негізінде жаңа дәрілік құралдар - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалары жасалды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы авторлық куәлікпен расталды (Қосымша А)

Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары дәрілік формалар жасау үшін субстанция ретінде қолданылады.

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары дәрілік формалар жасау үшін субстанция ретінде ұсынылды.

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары негізінде «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткаларының оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалды және сапалық спецификациясы құрастырылды.

Алынған фитопрепараттар өндірісінің технологиясы «ДЗӨ «Жанафарм» ЖШС өндіріс орнында апробациядан өткізілді.

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарына және «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалар өндірісіне тәжірибелік өндірістік регламенттер

құрастырылды (қосымшалар Е, Ж, Л) және уақытша аналитикалық-нормативтік құжаттардың жобалары жасалды (қосымшалар Ә, Б, В, Г).

Зерттеу нәтижелері Украина Ұлттық фармацевтік университетінің оқу үрдісіне (қосымшалар И, К, Л), «ДЗӨ Жанафарм» ЖШС өндірісіне (Қосымша М) енгізілді.

Қорғауға шығарылатын мәселелер

- батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракт алу технологиясын жасау және сапасын бағалау нәтижелері;

- «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің фармацевтикалық негіздемесін жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері;

- «ЭКСКАИР» таблеткаларының фармацевтикалық негіздемесін жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері;

- «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалары өндірісіне техника-экономикалық негіздемесі бойынша алынған нәтижелер;

- батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен негізінде алынған фитопрепараттардың қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін анықтау бойынша зерттеулердің нәтижелері.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері «Актуальные вопросы доказательной медицины и лекарственного обеспечения» атты Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (2013 жыл 21-22 ақпан, Қарағанды қ.); С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» II Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Алматы, 2013 ж. 27 қараша); С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің «Университет Күндері» аясында «Заманауи деңгейде фармацевтикалық ғылым, тәжірибе және білімді интеграциялау» атты II Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Алматы, 2013 ж. 4 желтоқсан); «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии» IV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (2014 жыл, 16 -17 қазан Харьков қ. (Украина); С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің университет күндеріне арналған «Қазақстан - 2050» стратегиясы: халықаралық деңгейдегі университет» халықаралық ғылыми - тәжірибелік конференция аясындағы «Заманауи деңгейдегі фармацевтикалық ғылым, тәжірибе және білімді интеграциялау» атты III халықаралық ғылыми - тәжірибелік конференциясы (2014 жыл 4 желтоқсан); С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің «Фармация» Ғылыми Комитетінде (Алматы, 2015) баяндалған.

Жариялымдар

Диссертацияның негізгі нәтижелері 14 ғылыми еңбекте, оның ішінде 2 мақала ақпараттық базасы бойынша нөлдік емес импакт-факторы бар және Scopus ақпараттық базасына кіретін халықаралық ғылыми баспаларда жарық көрді:

1. Standardization of Calamus CO₂-extract and study of individual fractions of herbal preparations, Life Sci J 2014; 11(5s) – Vol 11. – Number 5 – P. 54-59.

2. Химический состав CO₂-экстракта аира болотного, полученного в докритических условиях // Химико-фармацевтический журнал. – М.: Изд. дом «Фолиум», 2015. – Т. 49, № 6. – С. 29-33.

3 мақала ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда, 9 мақала халықаралық конференциялардың материалдары бойынша ғылыми еңбектердің жинақтары мен басылымдарда, оның ішінде 4 еңбек шет елдің ғылыми басылымдарында жарияланған.

Қазақстан Республикасы Әділет Министрлігінің «Қабынуға қарсы және қақыртатын әсері бар таблеткалар түріндегі фармацевтикалық композиция» Өнертабысқа № 29706 инновациялық патентімен расталды, Қазақстан Республикасы өнертабыстардың мемлекеттік тізіміне 17.03.2015 ж. тіркелді.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, эксперименттік зерттеулердің 5 бөлімінен, тұжырымынан, қорытындыдан, әдебиеттер тізімі мен тіркемелерден тұрады. Диссертация 166 бет мәтінде, компьютерде орындалған, 51 кесте және 34 сурет бар. Әдебиеттер тізімі 131 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектерін құрайды. Қосымшалар А әріпінен М әрібіне дейін тіркелген.

1 ДӘРІЛІК ҚҰРАЛДАР ДАЙЫНДАУ ҮШІН ТАБИҒИ ШИКІЗАТТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ ДАМУ БОЛАШАҒЫ

1.1 Қазақстан Республикасында өсімдік тектес препараттар өндірісінің дамуының заманауи тенденциясы

Дамыған елдердің фармацевтикалық нарығында дәрілік өсімдік шикізатынан алынатын дәрілер үлесі ХХ ғасырдың 80 – жылдарының аяғында-ақ 50 % жеткен [1].

ДДСҰ есептік деректері бойынша 4 миллиардтан астам әлем тұрғындарының 80 % жуығы біріншілік медициналық-санитарлық көмек жүйесі шеңберінде негізінен дәстүрлі табиғи дәрілерді қолданады. Токсикалық-аллергиялық дерттердің, химиялық-терапиялық дәрілерді қолдану, соның нәтижесінде «дәрілік дерттің» пайда болуына байланысты дәрілік өсімдіктер мен фитопрепараттарды қолдану өзектілігі соңғы он жылдықтарда өсті [2].

Фитопрепараттардың өндірісі мен сатылуының ұлғаюына дерттердің алдын алуы мен емдеуіне табиғи дәрілерді қолдануға ұмтылатын дамыған елдер тұрғындарының экологиялық бағытталуы ықпал етеді [3, 4]. Мәселен, Германияның дәрілік заттар реестрінде фитопрепараттар 25 % астамын құрайды. Германиядағы қоғамдық пікірді зерттеу Институтының сұрақ – жауап деректері бойынша 50 % астамы табиғи дәрілерді таңдайды, ал тек қана 20 % химиялық дәрілік құралдарды жақтайды [5, 6].

Қазақстан Республикасында 2009 жылдан 2014 жылға дейін тіркелген дәрілер санының динамикасы көрсеткендей, шетелдік және отандық дәрілердің жалпы саны өсті [7, 8]. 2014 жылғы деректер бойынша олардың санын 11 мың атаудан көп дәрілік құралдар құрайды, соның ішінде 30 % астамы – өсімдік шикізаты, өсімдіктен алынған дәрілер немесе өсімдік текті компоненттерді қолданып жасаған дәрілер [9].

Қазіргі кезде өнеркәсіптік өндіріс орындарында өсімдік шикізатынан алынатын дәрілер төмендегідей жіктеледі:

- тазартылмаған жиынтық немесе гален препараттары;
- тазартылған жиынтық немесе жаңагалендік (неогалендік) препараттар;
- өсімдіктерден бөлінетін жеке заттардан тұратын препараттар (алкалоидтар, гликозидтер, кумариндер т.б.);
- құрама препараттар (өсімдіктерден алынған заттармен бірге, химиялық, химиялық-фармацевтикалық субстанциялар, дәрумендер, гормондар т.б.).

Соңғы жылдары фитопрепараттар нарығында "кешенді препарат" және "көпкомпонентті препарат" деген түсініктер пайда болды.

Кешенді препарат - бұл өндіріс үрдісінде бастапқы өсімдік шикізатынан нативті күйде өтетін ББЗ кешені бар кез келген сығынды препарат.

Көпкомпонентті препарат – бұл сығындылар жиынтығына көмекші заттар қосу арқылы немесе өсімдік шикізаты негізіндегі жеке сығындыларды араластырып, көмекші заттарды қосу арқылы жасалатын заманауи дәрілік қалыптар (капсулалар, таблеткалар, гранулалар т.б.) жасайды.

Дәрілік жинақтар - көпкомпонентті препараттар. Бұл кейде тұздар, эфир майлары қосылған, көбінесе ұнтақталған немесе бүтін өсімдік шикізатының

бірнеше түрлерінің қоспалары [10].

Қазақстан Республикасында отандық өндірушілері шығаратын дәрілік жинақтардың 20 шақты атауы медицинада қолдануға рұқсат етілген [9].

Көпкомпонентті препараттарды суда еритін дәрілік шайлар ретінде дайындау кең таралған. Дәрілік шайлар-табиғи композициясындағы ББЗ кешені бар гомогенді ұнтақтар. Олардың жоғары фармакотерапиялық тиімділігі, қолданудағы ыңғайлылығы, пациенттердің жақсы қабылдауы, ұзақ қолдану мүмкіншілігі бар.

Соңғы кезде фитопрепараттар нарығында өсімдік ұнтақтарын қолданып жасалған дәрілік қалыптарға (брикеттер, фильтр-пакеттер, таблеткалар) қызығушылық артуда [11].

Қазақстанның фармацевтика нарығында қапталған өсімдік шикізаты мен жинақтар шығаратын оннан аса кәсіпорын бар. Нарықта ең үлкен сұранысқа ие өсімдік шикізаттары: батпақты иір тамырсабақтары, дәрілік қырмызыгүл гүлдері, түймедақ гүлдері, сана жапырақтары, сәлбен жапырақтары, аюқұлақ жапырақтары, шүйгіншөп тамырлары мен тамырсабақтары, жөке және емен қабығы. Көп қолданылатын жинақтар: көкірек қуысына арналған, урологиялық, тыныштандырғыш, өт айдайтын және геморройға қарсы.

Қазіргі кезде тұндырмалар номенклатурасында 35 атау бар. Олардың сапасы фармакопепялық баптармен (ФБ немесе ФБП) регламенттеледі. Тұндырмалар шикізаттың бір түрінен немесе өсімдік шикізатының бірнеше түрлерінің қоспасынан жасалуы мүмкін.

Басқа дәстүрлі дәрілік қалып - сығындылар (сұйық, қою, құрғақ) және полисығындылар дамып келе жатыр. Сығындылардың сапа көрсеткіштері ҚР МФ, ЕФ және АҚШФ жалпы мақалалармен нормаланады [12].

Гален препараттарына эфир майлары, шәрбәттер, фитонцид препараттары, шырындар және басқа тазаланбаған жиынтықтар жатады. Осылайша, барлық гален препараттары кешенді, ал көбісі көпкомпонентті болып келеді.

Тазартылған жиынтық (жаңагалендік) препараттарда балласты заттардан ғана емес, ілеспелі заттардан тазартылған әсер етуші заттар қоспалары бар. Оларда көбінесе әсер етуші заттар (алкалоидтар, гликозидтер, кумариндердің) жеке топтарының нативті кешені бар. Тазартылған жиынтық препараттар өндірісі жеке өнімдер мен топтарды алудың жеке ыңғайымен сипатталады [13].

Жеке препараттарға жеке ББЗ - алкалоидтар, гликозидтер, илік заттар, кумариндер, сапониндер т.б. тұратын фитопрепараттар жатады. Аталған дәрілерді өндіру негізінде ББЗ әр түрлі физика-химиялық бөлу және тазарту әдістері бар көпкезеңдік технологиялық үрдісі жатыр. Препараттардың бұл тобы мұқият стандартталған, себебі жеке қосылыстарды сапалық және сандық анықтау әлдеқайда жеңіл. Өсімдік шикізатынан бөлінген жеке ББЗ басқа жартылай синтетикалық дәрілерді алуға шикізат болуы мүмкін. Құрама препараттар тобына өсімдіктен алынған заттардан басқа заттары бар препараттар жатады. Мысалы, "Каметон" препаратында кристалдық терпеноидтар-камфора және ментол, эвкалипт майы, кейбір синтетикалық субстанциялар бар. Құрама фитопрепараттар: аллохол, валокордин, бесалол, бекарбон т.б. Бұл препараттар тобы әр түрлі дәрілік қалыптарда шығарылады (таблеткалар, гранулалар, ерітінділер, аэрозольдер).

Дәрілік өсімдік шикізаты негізіндегі препараттарға жоғары тиімділік, созылмалы дерттерді емдеудегі қауіпсіздік, егде адамдарда және жүкті әйелдерге қолдану мүмкіншілігі тән [14 -16].

Құрылымы жасушалы болып келетін материалдардан биологиялық белсенді заттарды алудың ерекшеліктері жасуша құрамындағы заттарға баратын жолда физиологиялық жай-күйі әртүрлі болып келетін жасуша қабырғаларының болуына байланысты. Тірі өсімдік жасушасы тиісті қалыңдығы бар қабырғалы протоплазма қабатына ие. Ол жасуша ішіндегі жасушалық ерітіндімен жасуша сыртындағы сулы затты бөліп тұрады [17].

Протоплазма тірі кезінде, жасушаның қабырғасы жасушадағы ерітіндіде еріген заттарды сыртқа шығармайтын жартылай өткізгіш қабырға болып тұрады. Бұл жағдайда жасуша ішіне тек экстрагент өте алады (осмос).

Өлі жасуша өзін басқаша көрсетеді. Протоплазманың өлуіне (плазмолиз) байланысты, жасушалы қабырға жартылай өткізгіш қабырға болу қасиетін жоғалтып, заттарды екі бағытқа да өткізе бастайды (диализ). Бұнда, жасушаның қабырғада өткізу саңылаулары бар қабырға өткізу қасиетіне ие болып, өткізгіш саңылаулардан көлемі кіші биологиялық белсенді заттар диффундирилене алмайды [18].

Экстракциялық препараттардың көбісін кептірілген өсімдік шикізатынан алады. Препараттарды балғын өсімдіктерден алу кезінде жасушаларды этил спиртімен өңдейді. Этил спиртінің әсерінен жасуша құрамында плазмолиз үрдісі жүреді. Кептірілген өсімдік шикізатын экстракциялау - көпсатылы үрдіс және экстрагенттің материалға өтуінен, жасуша ішіндегі заттарды сірінділеуден басталып, заттардың материал беткейінен ерітіндіге масса ауысуымен аяқталады [19].

Дәрілік өсімдік шикізаттарын экстракциялаудың толықтығы мен жылдамдығы келесі факторларға байланысты: шикізаттың ылғалдылығы, саңылаулардың өткізгіштігі, шикізаттың әртүрлілігі, экстрактивті заттардың көлемі, ісіну қасиеті, экстрагенттің құрамы мен табиғаты, экстрагенттің қозғалыс жылдамдығы, температура, қысым, араласуы, дірілге және т.б. Заттарды экстрагентпен сірінділеудің тиімділігі ондағы заттар мен экстрагенттің гидрофильді және гидрофобты болуына байланысты. Экстрагенттің табиғаты материалға неғұрлым жақын болса, қабырғалардан өту және шикізатқа ену соғұрлым жылдам жүреді. Экстрагент фазалардың бөліну шекарасындағы тартылу деңгейін төмендетіп, шикізаттағы гидрофобты фрагменттерді гидрофилизациялайды [20, 21].

Экстракциялау үрдісі теориясынан экстрактивті заттарды шығаруды жоғарылататын фактілерді анықтауға болады.

Шикізаттың ұнтағы. Ұнтақтау кезінде реагентпен әрекеттесетін шикізаттың беткі жиынтығы өседі. Беткейлік жанасуы неғұрлым көп болған сайын, соғұрлым көп зат алынады. Бірақ шикізаттың ұнтақталу деңгейі реттелу керек, өйткені мұндай ұнтақтау кезінде алыну механикалық қоспалар мен балласты заттармен ластанады.

Экстрактивті заттардың концентрациясының әртүрлілігі. Экстрактивті заттардың шикізаттағы және экстрагенттегі концентрациясының әртүрлілігі -

кез келген диффузия түрінің қозғаушы күші болып табылады, экстрагент шикізат қатынасында қозғалумен жүреді және соған байланысты экстракция әдістері таңдалып алынады.

Экстракцияның температураға байланыстылығы. Температураның жоғарлауымен диффузияның қарқындылығы да өседі, осыған орай бұл фактор сулы және майлы заттар алуда өте жиі қолданылады [23].

Дәрілік шикізаттан табиғи қосылыстарды толық экстракциялауға алынатын заттардың ерекшелігі, экстрагентті таңдау және дайындалатын препараттың түрі (сулы экстракт, құрғақ экстракт, немесе жеке зат) әсер етеді [24].

Экстрагенттер жоғарғы талғамдық қасиетке ие болуы тиіс, бастапқы қалпына қайта түсуінің оңай болуы және салыстырмалы түрде арзан болуы қажет. Экстрагент ББЗ экстракциялау кезінде аса маңызды рөлге ие. Ол жасуша қабырғасынан өтіп, жасуша ішіндегі биологиялық белсенді заттарды талғамды ерітіп, содан соң әртүрлі қатты қабыршықтардан өтіп, өсу материалының сыртына шығуы тиіс.

Экстрагенттерге фармацевтикалық өндірістің ерекшеліктеріне байланысты арнайы талаптар қойылады:

- химиялық және фармакологиялық бейтараптылық;
- бастапқы қалпына оңай түсуі;
- талғамдылық, демек, дәрілік заттарды барынша көп және балласты заттарды барынша аз сірінділеу;
- экстрагенттің жасуша қабырғасы мен материалдан жақсы өтуі үшін жоғарғы деңгейде шайылуы;
- микрофлораның дамуын тежеуі;
- қайнау температурасы төмен болуы керек;
- уыттылығының барынша төмен болуы;
- өрт және жарылу қауіпсіздігі;
- бағасының қолжетімділігі [24].

Экстрагент ретінде су, этил спирті, ацетон, этил эфирін, хлороформ, дихлорэтан, өсімдік майларын, жанған газдарды қолданады. Экстрагенттердің физикалық қасиеттері 1 кестеде көрсетілген [25].

Кесте 1 - Экстрагенттердің физикалық қасиеттері

Экстрагент	Тұтқырлық, СПЗ	Үстіңгі тартылу, дин/см ²	Диэлектрикалық тұрақты
1	2	3	4
Полярлы			
Су	1.00	72.75	78.3
Глицерин	14.90	62.47	64.1
Метил спирті	0.60	22.99	37.9
Аз полярлы			

1 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
Этил спирті	1.20	22.03	25.2
Ацетон	0.32	23.7	20.70
Пропил спирті	2.23	22.90	19.7
Бутил спирті	2.95	24.6	17.7
<i>Бейполярлы</i>			
Дихлорэтан	0.89	32.20	10.3
Сірке қышқылы	1.21	27.79	6.2
Хлоророрм	0.57	27.14	4.7
Этил эфирі	0.23	16.49	4.2
Төртхлорлы көміртек	0.97	25.68	2.2

Экстракциялау кезіндегі дисперсті материалдардың үрдістегі орны мен дисперсті материалдар қабатының гидродинамикасының ғылыми негіздері қалаптастырылған.

Өсімдік шикізатын экстракциялаудың дәстүрлі әдістерінде әртүрлі органикалық еріткіштер қолданылады, олар салыстырмалы түрде мамандандырылмаған және шикізаттан биологиялық белсенді заттардың толық жүйелік шығуын қамтамасыз етпейді. Осымен бірге, экстрактан еріткішті бөліп алу қиындығы әрдайым туындайды және экстрактының толық немесе ішінара бұзылуына әкеп соғады. Бұл экстрактың құрамымен бірге қасиетінің де өзгеруіне алып келеді [26].

Фармацевтика саласында дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу үшін технологиясы органикалық еріткіштермен сірінділеу қарастырылған. Осындай әдіспен алынған сірінді хош иісті ұшқыш заттарының мөлшері мен табиғи байланыстың бұзылуына әсер етеді. Ал көмірқышқыл оксиді көмегімен сірінділеу технологиясын қолдану дәрілік өсімдік шикізат құрамындағы хош иісті жиынтық пен жоғары концентрацияда (тазалығы 98-99 % аралығы) барынша алуға мүмкіндік береді [27, 28].

Қазіргі кезде фитотехнологияда хош иісті және биологиялық белсенді заттарға бай дәрілік өсімдік шикізаттарын алуда кеңінен қолданылатын үрдістер: престоу, гидролизге және автолизге ұшырату, су буымен айдау және т.б. Нарықтық қатынастардың даму нәтижесінде өңдеу өнеркәсіп орындарында жоғары сапалы және экологиялық таза қалдықсыз технологиясын қолдана отырып, бәсекелесе алатын өнімдер дайындау - өндірістердің негізі талабы. Қазіргі уақытта дәрілік өсімдік шикізаттарынан биологиялық белсенді заттардың сығындысын экстракциялау әдісі кеңінен қоланылады. Экстракциялау әдістері, мысал ретінде перколяцияны алсақ, өз шегіне жетті деп есептесе болады. Перколяция әдісі экстракциялау үрдісінің жылдамдығын қысқарта алмайды және сәйкесінше өнім шығысын жоғарлата алмағандықтан, бұл әдістің болашақта пайдаланудан шығуы мәлім. Сондықтан, соңғы кездері кеңінен қолданысқа ие болған әдіс - сұйылған және сұйытылған газдармен

экстракциялау.

XX ғасырдың соңы мен XXI ғасырдың басында ББЗ-дың өндірісіндегі интенсификация мәселесі шешілді. Ол жерде өсімдік шикізатынан жасалған ББЗ-дың өндіру технологиясы газдарды қысу арқылы сұйылту қолға алынды.

Ең алғаш жарияланған және автор тарапынан ойлап шығарылған отандық басымдық болып табылады. 1933 ж. Б.С. Алаев тамақ өнеркәсібін басқару жөніндегі бас инженер, газды қысу тәсілін қолдана отырып, эфирлерді экстракциялау арқылы алуды ұсынады. 1933-1948 ж аралығында авторлық публикациялар жарық көрді. Ол жерде көміртегі диоксидін, бутанды, пропанды қолдана отырып, өсімдік шикізатын экстракциялауды ойлап тапқаны жайлы жазылған. 1953 ж Ғылыми – зерттеу институтында өсімдік шикізатын, төменгі қысымдағы көміртегі диоксиді арқылы синтетикалық май алмастыру және жуушы заттарға қондырғы жасалды. Ғылыми – зерттеу барысында жаңа технология тағам өнеркәсібінде жоғары дәрежеде пайда алып келетіні анықталды. 1964 ж Мемлекеттік комитет газдарды қысымдау жолымен өсімдік майларын экстракциялау деген атпен нөмері 48429 тіркеу жасады.

1965 - 1980 жылдары Краснодардағы тағам өнеркәсібі көмірқышқыл экстрактын өндіру барысында монополист болды. 1990 жылдың басында Ресей Федерациясында көмірқышқыл экстрактын өндіру толық қалыптасты. Сонымен, XX-ғасырдың соңында өсімдік шикізатын өңдеуге арналған аса жоғары технология дами бастады [17-19, 29-33].

1822 жылы француз физигі Каньяр де ла Тур, алғашқы заттарға бақылау жүргізді. Соңында жоғары температурада фазалық шекара жасалатыны анықталды. Каньяр де ла Тур өтім болатын нүктені критикалық, ол заттың күйін аса критикалық деп атады. Сонымен, қазіргі таңға дейін қолданылатын жаңа агрегаттық күйдегі аса критикалық флюид деген термин ұсынылды. Сонымен қатар, Эндрюспен бірге көміртегі оксидіне бинарлы тәжірибе жүргізіледі. Критикалық нүкте мынаған анықтама береді. Кейбір газдардан, мысалы сутегі, азот, көп уақыт бойы жоғары қысыммен сұйық түрінде алынбады. Көп уақыт бойы критикалық нүктенің кейбір газдары: сутегі, азоттың жоғары қысыммен сұйық түрде алынбағанына анықтама береді, өйткені, сұйық фаза аймағы критикалық температура аймағының алдына орналасқан. Кез-келген газды қысу үшін ең алдымен критикалық нүктеден суыту керек. Көміртегі оксиді немесе хлор үшін критикалық аймақ айтарлықтай жоғары. (31°C, 144 °C,). Сондықтан бөлме температурасында қысымды жоғарылату арқылы қысуға болады.

Сутегі, оттегі және азот төмен критикалық аймаққа немесе критикалық нүктеге дейінгі аймаққа ие (-39,9 °C; -18,4 °C; -47 °C). Осы газдарды төмендетер алдында суыту қажет, сонынан қысымды жоғарылату керек [34-39].

Хеннейем және Хогартом өз шығармаларында аса жоғары критикалық еріткіштерді сипаттады. Ван дер Ваальс термодинамикалық концепцияларды, аса жоғары критикалық моно – және бинарлық қалыпты ойлап тапты. Сонымен, критикалық нүктедегі төменгі температура маңызды технологиялық мәселелердің шешімін тапты, бірақ критикалық жағдайды ұзақ уақыт зерттеу үлкен ғылымның перифериясына жеткен болатын. Ғалымдарға алғашқы

зерттеу этаптары айтарлықтай нәтиже берген жоқ.

XX-ғасырдың ортасы, критикалық экстракциялаудың ғылыми – техниканың шыңы болып саналды. Макс Планк институтында жүргізілген зерттеу әр түрлі саладағы зерттеулердің дамуына айтарлықтай түрткі болды. 1978 жылы Эссенде өткізілген бірінші симпозиум жоғары критикалық газдардың экстракциясына бағытталған болатын.

Ал, критикалық нүктеге дейінгі жағдайдағы газдардың зерттеу нәтижелері қайталанбас құрамының сәйкестігіне алып келді. Төмен тығыздық, төмен дыбыс өткізгіш. Оның сыртында, КНДФ төменгі өткізгіш және төменгі коэффициент дәрежесіне тең. Сонымен қатар КНДФ сұйық пен газ арасында ерекше қасиетке ие. Олар газдар сияқты қысылады және қатты заттарды еріте алады, яғни температураны арттырған жағдайда ерігіштігі де жоғарылайды.

Көміртегі диоксидінің сұйық түрінің артықшылығы: органикалық еріткіштермен салыстырғанда төменгі температурада дистилляциялық булану болады. Бұл оқшауланған липофильді фракция құрамындағы термолабильден анықталады.

Көміртегі диоксиді – жасушалар метоболитіне, бактериялардың өмір сүруіне жол бермейді және лабильді компонент тұрақтылық үрдісі болады.

Қалыпты температурада және химиялық инерттілік кезінде көмірқышқыл оксиді нативті қасиетін сақтап тұрады. Көміртегі диоксидінің физика–химиялық қасиеттерінің ерекшелігі, шикізаттан ББЗ-ды еш өзгеріссіз оқшаулайды. Ал дистилляция қысымды төмендетеді, сұйық көміртегі диоксидін газға айналдырады, CO_2 -экстракт бөлінеді. Көміртегі диоксиді арзан және қол жетімді болғандықтан ББЗ оқшаулауға экстрагент ретінде қолданады.

1.2 Өсімдік шикізатынан сұйытылған газдармен биологиялық белсенді заттардың экстракциясының теориялық негіздері

Болашағы жарқын инертті газдардың ішінде фармацевтикалық өндірісте кеңінен қолданып жүрген газ - көмірқышқыл газы болып табылады. Оның артықшылықтары токсикалық заттарға жатпайды, өнімнен толық бөлініп шығуы мен қауіпсіз болады. Сонымен қатар, еріткіштің температурасын өзгерте отырып, экстракциялауда қажетті фракцияны алуға мүмкіндік береді.

Термолабильді дәрілік өсімдік шикізаттарды инертті газдармен өңдеу жоғары сапалы өнім алу мүмкіндігін қамтамасыз етеді. Берілген әдісте дәрілік өсімдік шикізаттарын өңдеуде қарқынды жаңа енгізілім болып табылады. Отандық және шетелдік ғалымдардың жүргізген талдау жұмыстары бойынша көмірқышқыл газымен дәрілік өсімдік шикізаты және жануар тегінің шикізатын әр түрлі фазалық түрде өңдеуде қолдану аясы кең екенін дәлелдейді. Көмірқышқыл газдың газ фазасын қолданғанда шикізаттың кептіру, сақтау, жылу алмасу үрдістері, салқындату өндірістерінде тотықтандыру мүмкіндігін төмендетеді.

Берілген шарттарда (жылу әсерінсіз, сұйылған және сұйытылған газбен экстракция жүргізуде) дәрілік өсімдік шикізаттарынан бағалы компоненттер алу аймағында басымдылық Б.С. Алаевқа жатады. Б.С. Алаевтың ғылыми-тәжірибелік жұмыстарын жалғастырғандар А.В. Пехов, Г.И. Касьянов, Е.П.

Кошев, В.А. Карамзин, А.С. Гинбург, С.М. Гребенюк, Н.Н. Липатов, Б.И. Леончик, Б.Н. Стабников, О.И. Квасенков және шетелдік мамандар Г. Бруннер, Р. Регомонти, В. Шульц [40].

Көмірқышқыл газы $73,8 \cdot 10^2$ -нан (критикалық қысым) $5,18 \cdot 10^2$ кПа (үштік нүкте) және сәйкес $+31,05$ -тан -60 °С температураларда сұйық күйде болады.

Көмірқышқылды экстракт алудың ең басты ерекшелігі, үрдістің аппаратта орнаған қысым атмосфералық қысымнан жоғары болуы және температура 30 °С аспайтын режимде жүргізілуі. Сондықтан, көмірқышқыл газының дәрілік өсімдік шикізатынан қажетті қосылыстарды талғамлы ерекшелігімен сірінділеу қасиетін ескере отырып, көмірқышқыл газдың қасиетіне тікелей сүйенеді. Экстракцияны төменгі температурада жүргізу барысында көмірқышқыл газының температурасын көтерсе экстракция үрдісінде экстрактивті заттар мөлшері аз алынады. Өйткені, жоғары температура мен $58-62$ Мпа қысымда өтетін экстракцияда дәрілік өсімдік шикізатынан ауыр фракциялар алынуы мүмкін, ондай фракцияларда қажетсіз қосылыстар көп мөлшерде болады. Зерттеулер экстракция үрдісі температуралық режим $15-20$ °С аралығында еріткіштің сәйкес қысымымен жүргізілгенде биологиялық белсенді заттарға бай фракция алынатынын дәлелдеді. Температураны критикалық нүктеге ($31,1$ °С) дейін жоғарылауы термолабильді заттардың ыдырауына әкелмесе де экстрактивті заттардың шығымын төмендетеді. Бұл сұйытылған түрде көмірқышқыл газын критикалық нүктеде сұйық фазаның агрегатты тұрақсыздығымен түсіндіріледі, демек еріткіштің критикалық нүктедегі аймақта сірінділеніп отырған компоненттердің изометриялық молекулярлы диффузияның көлемі төмендеуі мүмкін [41].

Алынған көмірқышқылды экстракт дәрілік өсімдік шикізатына сәйкес келеді, экономиялық тиімді, антисептикалық қасиетке ие және осы қасиеттерді өнімге де береді. Дәрілік өсімдік шикізатын өңдеудің әр сатысында көмірқышқыл газын түрлі агрегатты күйде қолдануға болады.

Көмірқышқыл газының технологиялық қолдану негізіне жүргізілген зерттеулер дәрілік өсімдік шикізатын өңдеу жұмысын жылдамдатуды, ұстанымды түрде жаңа аппараттарды қолдану қажеттілігін анықтады. Көмірқышқыл газ жасушаның табиғи метаболиті болып саналады, бактериялардың және саңырауқұлақтардың өмір сүруін қамтымайтын, оттекті жүйеден ығыстыруы лабильді компоненттердің тұрақтануын реттейді, тотықтандыру үрдісін баяулатады.

Ғылыми-тәжірибелік негіздер бойынша көмірқышқыл газын фармацевтік технологияда жұмысшы агент ретінде қолданылатын сұйық, қатты және газ тәрізді көмірқышқылды газдың ерекше қасиетін қолдана отырып, химиялық пассивті ортада төмен температурада жүргізетін өңдеу уақытын қысқарту, энергияның төмендетуі мен өндірілетін өнімнің сапасын жақсартады. Көмірқышқылды газдың технологиялық қасиеттерін басқару үшін оның физикалық және химиялық қасиеттерінің ерекшеліктерін ескеру керек. Көмірқышқылды газдың қасиетін басқаруда сұйытылған күйде (20 °С температурада) оның диэлектрлік өткізгіштік шамасы 2.4 тең болады. Қазіргі таңда диэлектрлік тұрақтылық өзара молекулааралық заттардың күш әсері

туралы мәлім. Молекула арасында жүретін әр түрлі заттардың әсерінің күш шамасы жоғары болған сайын, заттар одан әрі жақсы араласады. Көмірқышқылды газдың диэлектрлік тұрақтылық шамасы тұрақты полярлы емес және әлсіз полярлы заттар мәні жақын. Яғни, эфирлі және майлы майларда, майда еритін витаминдер (А, D, К), линоленді қышқылында және т.б. жақсы ерітеді. Экстракциялау және айдау үрдістерінде 30 °С аспайтын температурада еріткішпен сірінділегенде шикізаттан алынған биологиялық белсенді компоненттер түрін, түсін, ал эфир майлары хош иісін сақтап қалады. Эфир майларының қажетті фракциясын сірінділеу мүмкіндігі көмірқышқылды газбен экстракциялаудың ерекшелігі болып саналады [42,43].

Өсімдік шикізатында көлем орнын кеңістіктегі қатты фаза алып отырады, ал бағалы химиялық компоненттердің құрылымы әртүрлі физика-химиялық көрсеткіштерге ие. Сондықтан, зерттеу нысанының бір бөлігі қатты фазаның құрылымын есепке ала отырып, экстракцияның теория жүзінде сипаттауға болады. Дәрілік өсімдік шикізаттарын көмірқышқылды газымен экстракциялауда биологиялық белсенді заттарды алу жұмсақ режимді, жұмысы аз және дәрілік өсімдік шикізатты өңдеудегі жылдам технология - экологиялық таза жоғары сапалы экстракт алудың алдыңғы шарттары.

Қазіргі таңдағы жасалған негіздеме бойынша бағалы компоненттерді дәрілік өсімдік шикізаттарынан сірінділеуде селективті, кең ассортиментті үрдістің сипаттамасы беріледі. Осыған орай зерттеулерде және өндірістік өнеркәсіптерде тәжірибелік-өндірістік теориялық база дайындалады.

Өнеркәсіпте жоғары сапалы көмірқышқылды газды экстракттар өндірісінің мағынасы шикізатты сірінділеуге дайындау болады. Экстрактивті заттардың шығымы ең көп болуы, келесі шикізатты дайындаудағы әдіске (0.2-0.3 мм диаметрде дейінгі ұнтақтау) тікелей байланысты. Экстракция кезінде ұнтақтау үрдісіне мән беру қажет, себебі ұнтақтау экстракцияның нәтижесіне әсер етеді [44].

Сонымен қатар, ерітінді-шикізат салмақтық арақатынасын сипаттайтын өлшемнің ауытқуына зерттеулер жүргізілді. Ерітінді-шикізат оптималды қатынасының дәрілік өсімдік шикізаттарының әрқайсысына әртүрлі болуы экстракцияға дайындалған материалдың ішкі құрылысының әртүрлі болуымен және экстрактивті заттардың құрамының айырмашылығымен түсіндіріледі.

Қазіргі уақытта фармацевтика өнеркәсібінде «функционалды өнімдерді» өндіруге деген бет-бұрыс байқалуда. Бұл бағытта әртүрлі азық-түлік өнімдеріне өсімдік шикізатынан алынған экстракттарды қосуға зерттеулер жүргізілуде. Экстракттардың химиялық құрамы және оның биологиялық құндылығын анықтау үшін зерттеулер жүргізілген. Нәтижесінде ароматикалық қатардағы экстрагенті, эфирмайлы және өсімдік шикізатына экстрагент таңдауда келесі талаптарды басшылыққа алу қажеттігі анықталды [45].

Көмірқышқылды экстракттардың бірегейлігі басқаға ұқсас, химиялық жолмен алынған ароматизаторлардан және спиртті және майлы экстракттардан басым болуында. Мысалы, шикізаттан эфирлі майларды су буын айдау жолымен алу кезінде жоғарғы температуралардың әсерінен өнімде алғашқы шикізаттың дәмі болмайды, тек иісімен ажыратылады және құрамында

биологиялық пайдалы компоненттер болмайды. Ұшқыш экстрагенттермен алынған экстракттар қара түсті және консистенциясы тығыз болып келеді, құрамында экстрагент болуы мүмкін, сондықтан сапасы төмен болып келеді [46].

Өсімдік шикізатынан алынған көмірқышқылды экстракттардың биологиялық құндылығын жорамалдау мен жобалауды құрайтын технологияның заманауи бағыты анықталған. Көмірқышқылды экстракттарының әртүрлі бальзамдар мен эликсирлерді алуға жол беретін аса тиімділігі бар [46]. Зерттеулер нәтижесінде көмірқышқыл экстракттарын кез-келген өнімге қосу, оған бактерицидті әсер береді, яғни сақтау мерзімін ұзартатындығы жөнінде қорытынды жасалды [47].

Көмірқышқылды экстракттардың жоғарғы сапалы өнім болуына және оны фармацевтика, медицина, ветеринария, косметология, парфюмерия, тағам және басқа да өндірістерде кең қолданыс табуына байланысты көмірқышқылды экстракция технологиясы - өсімдік шикізатын қайта өңдеудің технологиялық және де техника-экономикалық бағыттарында келешегі бар (сурет 1).



Сурет 1 – Көмірқышқылды экстракттардың қолдану аясы

Осыған орай, экстракциялау үрдісін жандандырудың негізгі бағыттары анықталды:

- жабдықтың өнімділігін жоғарылату;
- көмірқышқылды экстракттар алудың жаңа технологияларын жасау;
- энергияны үнемдеу әсерін жоғарылату.

Экстракциялық үрдістерді жетілдіру бағыттарының бірі болып алғашқы материал ретінде жаңа өсімдік шикізат түрлерін қолдану болуы мүмкін. Оларға өсімдіктердің сирек кездесетін және аз зерттелген түрлері жатады. Өйткені,

көмірқышқылды экстракциялау технологиясын қолдануда және жабдықтар жетілген соң бастапқы материалды таңдау құрамында алынатын компоненттердің көлемінің жоғарылығын қамтамасыз етеді. Осыған байланысты, тағамдық өнімдердің сапасын жоғарылататын және организмнің толық қорытуын қамтамасыз ететін, дәрілік өсімдік шикізаттарына қажетті назар аудару орынды болып табылады [48].

Бастапқы шикізатты таңдау және талдаумен қатар, аталған шикізатты қайта өңдеу әдісімен, энергияны үнемдеу және қажетті деңгейде қолдануға арналған жаңа әдістерді табудың маңызы зор. Осымен бірге, бастапқы шикізатты алдынала дайындау үшін қолданысқа қажет қосымша жабдықтарға назар аударылуы тиіс.

Экстракциялаудың қызықты бағыттарының бірі болып, экстракция үшін экстрагенттің жұмыс өлшемдері көмірқышқыл газы үшін критикалық 22 °С және 6,8 МПа аспайтын критикалық нүктеге дейінгі көмірқышқыл газ болып табылады.

Критикалық нүктеге дейінгі жағдайларда көмірқышқылды экстракциялаудың басқа әдістерге қарағанда бірқатар артықшылықтары бар.

Қысым мен температураны жай ғана өзгертумен газдың еріту қабілетін жоғырылатуға болады және критикалық нүктеге дейінгі жағдайда пайда болатын көмірқышқыл газының биологиялық белсенді байланыстарды ерітуші ретіндегі әмбебаптығы зерттелген өсімдіктер мен қатар дәстүрлі емес шикізаттардан биологиялық белсенді заттарды алудың жаңа мүмкіндіктерін ашады.

Сонымен қатар, сұйытылған көмірқышқыл газының әмбебап еріту қасиеті құрамында биологиялық белсенді бөліктердің жүйесі бар емделу және профилактикалық іс-шаралар кезінде аса маңызды, адам ағзасына жұмсақ әрі табиғи әсер ететін экстрактылар алуға мүмкіндік береді.

Ұсынылған технология көмегімен алынған экстракттар химиялық талдаулармен дәлелденген толық табиғи болып табылады. Оның сыртында, көмірқышқыл газы улы зат емес және технологиялық циклдің соңғы сатыларында экстрактан қандай да бір іс-шаралардың көмегінсіз толық шығарылатындығына байланысты, оның жоғарғы экологиялық тазалығы назар аударарды. Көмірқышқылды экстракция технологиялық үрдістің өлшемдерімен өсімдік шикізатын қолданатын тағам, парфюмерлік-косметикалық және фармацевтикалық өнеркәсібінің ең жоғарғы заманауи талаптарына жауап беретін, алынатын өнімнің микробиологиялық тазалығын қамтамасыз ететін әдіс.

1.3 CO₂-экстракциясын фармакологиялық белсенділігі бар жаңа дәрілік құралдарды жасау үшін пайдалану

Көмірқышқыл газын органикалық байланыстарды еріткіш ретінде қолдану өлшемдері өсімдік шикізатынан қазіргі кездегі белгілі биологиялық белсенді заттардың көбін алуға мүмкіндік береді. Көмірқышқылды экстракциялайтын қондырғылардан алынған экстракттарға жүргізілген химиялық талдау нәтижесінде шикізаттан әртүрлі майлы қышқылдарды, майда еритін

дәрумендерді, балауызды, терпендерді, терпеноидтарды, құрамында фенолы бар қосылыстарды, пигменттерді, алкалоидтарды және фитостериндерді алуға болатындығы анықталды. Сонымен қатар, экстракттардың химиялық құрамы тереңірек зерттелсе, көрсетілген тізімді жалғастыруға болады.

Көмірқышқылды экстракттардың көбінде биологиялық белсенді қосылыстарын барлық топтары бар және олардың концентрациясының жоғары екендігі экономикалық тұрғыдан өндірісте қолданысқа тиімді екендігін көрсетеді. Мысалы, әдебиеттік мәліметтерге қарағанда тасжебір шөбінің көмірқышқыл экстрактындағы тимолдың мөлшерін басқа экстрагенттермен алынған экстракттармен салыстырғанда аса жоғары екендігі анықталды [49].

Жоғарымолекулалы майлы қышқылдар экстракттары кеңінен ұсынылған, олардың ішінде F дәруменді белсенді полиқаньқпаған май қышқылдарына аса назар аударылады [50].

Көмірқышқылды экстракциялау сапалы деңгейге шығаратын экстракциялаудың жаңа түрі болып табылады. Бұл табиғи экстракттар қолданысқа ие өнеркәсіптің әртүрлі саласында таралауына жол ашады. Экстрактың жаңа сапасы Батыс Еуропа мен Американың көптеген елдерінде жүргізіліп жатқан зерттеулермен дәлелденуімен қатар, аталған экстракциялау әдісі экологиялық таза және табиғи өнімдер алуда алдыңғы орындарға ие.

Аталған технология өзінің қолданыс аясын экстракт аумағынан бөлек дезинфекциялау, хроматография, полимерлерді химиялық таза синтездеу, шаруашылық химия салаларына дейін кеңейте алады.

Алайда, көмірқышқыл диоксиді көмегімен критикалық нүктеге дейінгі жағыдайларда алынған көмірқышқылды экстракциялау әлі де зерттеулерді қажет етеді. Көмірқышқылды экстракттарды селективті бөлуді зерттеу мәселесі бөлігінде көптеген жұмыстар жасау керек, өйткені табиғи экстрактан бөлінген биологиялық белсенді заттарды өнеркәсіптің әртүрлі салаларында, әсіресе фармацевтика саласында қолданудың мүмкіндігі жоғары [51].

Модификаторларды қолданудың мәселелеріне де қызығушылық бар. Модификаторлар – көмірқышқыл диоксидінің полярлығының өзгеруі нәтижесінен алынатын экстракттардың сапалық және көлемдік құрамының өзгеруіне әсер ететін жұмыс жүйесінің компоненті болып табылады. Сонымен бірге, экстракциялау ыдыс ішінде жүретін критикалық нүктеге дейінгі жағдайларда алынған экстрактың құрамын басқа да үрдістер өзгертуі мүмкін [52].

Көмірқышқылды экстракциялау технологиясын қолданудың соңғы жылдардағы әлемдік деңгейде көрсеткен тәжірибе қорытындысы, аталған бағыттың болашағы зор екендігін дәлелдеді.

Ұтымды түрде қолданылатын газдардың ішінен, экстракцияға қажет ежелден қолданылатын липофильді байланыстарды көрсететін көмірқышқыл газына қызығушылық көп [53].

Көмірқышқыл газын еріткіш ретінде қолданудың келесі артықшылықтары бар:

- физиологиялық қауіптілік туғызбайды;
- стерильді және бактерияларда тазалығы;

- жарылатын және жанатын зат емес, демек өртке, жарылысқа қарсы арнайы қондырғыларды орнатудың қажеті жоқ;
- экологиялық қауіпсіз;
- көмірқышқылды экстракттар өндірістік мақсаттар үшін көп мөлшерде алынуы мүмкін.

Көмірқышқыл газымен өнеркәсіптік өлшемде жүргізілген экстракция, бағалы татымды-ароматикалық, эфир майлы және дәрілік өсімдік шикізатынан экстрактыларды алуды қамтамасыз ететін экономикалық тиімді үрдіс [54].

Қорыта келе, дәрілік өсімдік шикізатының көмірқышқылды экстрактын зерттеу ұзақ уақытқа дейін жалғасады деп тұжырымлауға болады, өйткені оның барлық мүмкіндіктері зерттелмеген және келешекте кез келген салаға көптеген пайда келтіреді.

1.4 Батпақты Иір тамырсабақтарының, дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің жалпы сипаттамасы, химиялық құрамы және медицинада қолданылуы

Батпақты Иір (лат. *Acorus calamus*; орыс. Аир болотный) - биіктігі 100-120 см болатын, ароид (*Araceae*) тұқымдасына жататын көпжылдық шөптесін өсімдік (сурет 2).



Сурет 2 – Батпақты иір

Батпақты Иірдің тамырсабағы жуан, цилиндрлі, бұраң, үстіңгі жағынан көлденеңінен орналасқан кең жапырақты тыртықтардың болуымен сипатталады. Өсімдіктің тамырсабағы және басқа да мүшелері күшті сипаттағы иісінің болуымен ерекшеленеді. Жапырақтары – ұзындығы 1 м жететін,

шымқай жасыл түсті, қылыш тәрізді, сәлді, тамырсабақтарының бұтақталған ұштарына шоғырланып жиналған. Сабағы тік, бұтақталмаған, қапсырулы, бір жағынан- науаланған, екінші жағынан - үшкір қабырғалы, үш қырлы, жалғыз гүлшоғырымен – ұзындығы 4-12 см конустық-цилиндрлік собығымен. Собығы ұзын жасыл жамылғы жапырақтың қойнында орналасқан. Гүлдері ұсақ, жасыл-сары түсті, қосжынысты, бірге жиналған. Жемісі- көпұрықты қызыл жидек. Мамыр және маусым айларында гүлдейді [55].

Батпақты Иірдің отаны болып Үндістан, Қытай, Шығыс және Оңтүстік Азия мемлекеттері табылады. Аңыз бойынша моңғол-татар шапқыншылығы кезінде аталған өсімдікті Украинаға татарлар әкелген. Сол себепті де Украинаның кез-келген жерінен батпақты иір өсімдігін кездестіруге болады [56].

Шығыс Еуропа елдерінде батпақты иір XVI ғ.-дан бері ботаникалық бақтарда өсіріле бастады. Кейіннен Еуропаның көптеген аймақтарында кеңінен тарала бастады. Ал Солтүстік Америкада 1783 жылдары пайда болды [57].

Қазіргі уақытта батпақты Иір көптеген мемлекеттерде, сондай-ақ еліміздің Шығыс Қазақстан, Алматы және Солтүстік Қазақстан облыстарында өзендердің, көлдердің жағалауларында, яғни батпақты жерлерде кездеседі [58].

Тамырсабақтарын ерте көктемде немесе күзде жинайды, топырақтан тазартылады, тамырларынан босатылып, кептіреді (сурет 3).



Сурет 3 - Батпақты иір тамырсабақтары

Тамырының көлденең кесіндісін қарағанда негізгі қабат – эпидермис анық көрінеді. Негізгі қабатында ауалы, үлкен дөңгелекті жасуша аралықтары байқалады. Жасушалары дөңгеленген немесе доғалдау, ұсақ, қарапайым, сирек кездесетін екі-үш күрделі крахмалды дәндермен толтырылған. Көлемі үлкендеу дөңгеленген паренхима жасушаларында сарғыш-қоңырқай түсті эфир майы бар. Тамырсабақтарында өткізгіш шоқтар жиынтығы ретсіз орналасқан. Орталық цилиндрлі топтама жиынтығы орталық флоэмалы немесе талшықсыз болып келеді [59].

Батпақты Иір тамырсабақтарында крахмал, иілік заттар, шайыр, аскорбин қышқылы (150 мг), каламин алкалоиды, фитонцидтер, сірке және валерьян қышқылы, құрамына моно- және сесквитерпендер қатарына кіретін азарон, D-α-

пинен (1 %), бициклді сесквитерпен - каламен (10 %), каламенон, каламендиол, изокаламендиол, сесквитерпенді спирт каламеол, сонымен қатар, D-камфен (7 %), D-камфора (8.7 %), борнеол (3 %), эвгенол, метилэвгенол, кариофилен, элемен, куркумен, гвайен, проазулен, акорон, изоакорон, акороксид, аколамон, акорагермакрон, каларен, неокарон, шамамен 5 %-ға жуық эфир майлары кездеседі.

Эфир майларының негізгі компоненттеріне фенилпропан туындылары және азарон жатады. Ол екі изомер түрінде болады: β -азарон (цис) және α -азарон (транс), көбінесе олардың эфир майларындағы мөлшерінің қосындысы шамамен 10%-ды құрайды. Сондай-ақ батпақты иірдің жеке үлгісіндегі эфир майларында 75% β -азарон бар [61, 62].

Ежелгі Грецияда және Римде өсімдіктің дәрілік қасиеттері туралы жақсы білген. Батпақты иір туралы ең алғашқы әдебиет деректерін Скифияда болған кезінде оның бағалы қасиеттерін сипаттаған ұлы Гиппократтың (б.э.д. 460–380 жж.) жұмыстарынан кездестіруге болады. Сондай-ақ батпақты иірдің дәрілік қасиеттерін Диоскорид (б.э. I ғ.) және Плиний (б.э. 23–70 жж) кеңінен зерттеген.

XIII ғ. Түрік шапқыншылары батпақты иірді Шығыс Еуропаға алып келген. Олар бұл өсімдіктің су айдындарын тазалайтын қасиеті бар деп ойлаған, демек батпақты иір өсіп тұрған жерден денсаулыққа қауіпті емес деп есептеп су ішкен.

Халық медицинасында қызыл иек және тіс ауруларында, малярия кезінде, тұмаудың, бөртпе сүзегінің, холераның таралуы кезінде жұқтырудың алдын-алу мақсатында батпақты иір өсімдігінің тамырсабақтарын шайнаған. Иірдің майлы сығындысымен алапес ауруын емдеген, ұнтағын ойық және ірінді жараларға сепкен [63].

Батпақты Иір препараттарын халық медицинасында ұйықтататын, тартылуға қарсы, ауруды басатын, ыстық түсіретін, қабынуға қарсы, жөтелді қайтаратын, іш айдайтын, спазмолитикалық өт айдайтын, зәр айдайтын және сыртқа қолдануға арналған антисептикалық зат ретінде қолдану ұсынылған.

Тибет медицинасы батпақты Иір тамырсабақтарын бронхит және пневмония кезінде қолдануды ұсынады. Үнді және Қытай медицинасында ревматизм, ревматоидты артрит, кардионевроз, психикалық аурулар, тыныс демікпесі, іш өту ауруларында, Бразилияда батпақты иір құртқа қарсы дәрі ретінде танымал [64].

Тұмау эпидемиясы кезінде халық медицинасының рецепті күніне 3-4 рет иірдің тамырсабақтарын шайнауға кеңес береді [65].

Батпақты Иір тамырсабақтарының құрамындағы биологиялық белсенді заттар (әсіресе эфир майлары және ащы гликозид акорин) дәмді рецепторларға әсер етеді, тәбетті арттырады, асқорытуды жақсартады, асқазан сөлінің (әсіресе гипоцидті жағдайда) бөлінуін рефлекторлы реттейді. Тәжірибелік деректерге сүйенсек, батпақты Иірдің асқазан қышқылының жоғарылауына әсер етуі кезінде батпақты иірдің галенді препараттары асқазан сөлінің секрециясының жоғарылауын төмендетуге әсер етеді және адсорбция және нейтрализациялау жолымен тұз қышқылын байланыстырады деген болжам бар.

Өсімдік препараттарын амнезия кезінде, құлақ естуінің, көздің көруінің нашарлауында, талып қалу кезінде, дененің құрысуымен көрінетін жүйке ауруларында, сондай-ақ артериальды гипертензия, стенокардия, аритмия, тыныс демікпесі, суық тию ауруларында, гастритте, метеоризмде және мноррагия кезінде тағайындайды. Сонымен қатар, тіс және қызыл иек, ауыз қуысы ауруларында, гинекологиялық ауруларда, тері туберкулезінде, фурункулезде, жылан шағуы кезінде және шаш түсуіне қарсы зат ретінде өсімдік препараттарын сыртқа қолданады.

Сонымен қатар, батпақты Иір препараттары спазмолитикалық әсер көрсететіндігі тәжірибеде дәлелденген. Батпақты иірдің галенді формалары өт қабы тонусына қолайлы әсер көрсетеді, өттің бөлінуін және диурезді жоғарылатады. Аталмыш өсімдіктің мұндай әсер көрсетуі құрамында эфир майлары мен акорин гликозидінің болуымен тікелей байланысты.

Батпақты Иір өсімдігінің тамырсабақтарында терпеноидтардың (проазулен, азарон) болуына байланысты алынған дәрілік құралдар бактериостатикалық, фунгистатикалық және қабынуға қарсы әсер көрсетуімен сипатталады.

Гинекологиялық тәжірибеде батпақты Иір тамырының қайнатпасын спринцеванияға қолданады, кокколық кольпиттерде және трихомонадты этиологияда қолданады. Оны сондай-ақ гипоменструальді синдром екіншілік аменорея, жұмыртқалықтар функцияларының жетіспеушілігі және патологиялық климакс кезінде қолданады.

Батпақты Иір тамырсабағын қайнатпа ретінде, тұндырма ретінде, ұнтақ ретінде хроникалық гастритті емдеуде, асқазанның және он екі елі ішектің жарасы кезінде, әсіресе асқазан сөлінің қышқылдылығының аздығы кезінде, ахилия, метеоризм, әртүрлі текті диарея және де басқа да ас қорыту жүйесінің аурулары кезінде кеңінен қолданады. Оларды тәбетті ашу үшін ароматты ащы ретінде де қолданады. Әсіресе батпақты Иір тамырсабақтары невротикалық және астеникалық анорексия кезінде әсерлі болып келеді. Эфир майлары асқазан ауруларының ұстамасының алдын алады. Асқазан сөлінің қышқылының жоғарылығы және күшті қыжылдау кезінде эпигастрия синдромы кезінде батпақты Иір тамырсабағын тұнба немесе ұнтақ ретінде қолданады. Кейде батпақты Иір экстрактын орталық жүйке жүйесі ауруларында қолданады. Батпақты иірдің терапиялық әсерін анальгезирлеуші, гипотензивті және седативті қызметімен түсіндіреді. Тұнба мен қайнатпасы іріңді жаралар мен ойық жараларды емдеуде әсерлі. Оларды ылғал түрінде жараға таңуға қолданады. Жарақаттарды емдеуде сондай-ақ батпақты Иір тамырсабақтарының ұнтақ түрі де қолданылады. Батпақты иірдің жарақатты жазу қасиеті ондағы антисептикалық қасиетке ие фитонцидтердің болуымен негізделеді. Батпақты иірді сыртқа қолданғанда қабынуға қарсы қасиет беріп, жергілікті қанайналу жүйе жағдайы жақсарайды.

Өзінің қабынуға қарсы қасиетімен, антисептикалық, аурудың әсерін басу қасиеттеріне қарай батпақты иірді глосситте, гингивитте, пародонтозда, альвеолиттерде, созылмалы фарингитте және ауыз қуысының шырышты қабыршағының басқа да қабыну үрдістерінде қолдануға ұсынылады. Иірдің

эфир майлары мен софора тұнбасы құрамына кірген препаратты дистрофикалық-қабынулы формадағы пародонтитпен ауырған пациенттерді емдеуге қолданған кезде жағымды нәтижелер алынған. Батпақты иір қайнатпасымен ауыз қуысын шайған кезде жақсы сергітеді [66, 67].

Сонымен қатар, батпақты Иір тамырсабақтарының препараттары ОЖЖ-нің және қан түзу жүйесінің патологияларын, әр түрлі ағзалардың қабыну ауруларына қолданылады.

Польшада батпақты Иір тамырсабақтарын қақырық түсіретін және қабынуға қарсы зат ретінде қолданады.

Қытайлық дәрігерлер α -азаронмен эпилептикалық статусты жақсы емделгенін жеткізді.

Батпақты Иір тамырсабақтарының жоғарыда айтылған қасиеттеріне байланысты медицинада қолдану аясы кең.

Дәрілік Қырмызыгүл (лат. *Caléndula officinalis*) — күрделігүлділер тұқымдасына жататын жартылай бұта, бір жылдық, кейде көп жылдық шөптесін өсімдік (сурет 4).



Сурет 4 – Дәрілік Қырмызыгүл

Биіктігі 50 см-дей. Сабағы бұтақтанып өседі. Жапырақтары ұзынша қондырма, қандауыр пішіндес, жиектері тегіс. Гүл шоғы ұзын гүл сидамына орналасқан себетгүл, оның шетін 1 — 2 қатар жапырақ қоршап тұрады. Гүлі көбіне сары, сарғыш түсті, хош иісті. Тұқымы таға пішінді. Мамыр айының аяқ шенінен бастап, суық түскенге дейін гүлдейді. Жемісі — дәнек. Қазақстанның барлық аймағында егілетін 1 ғана түрі бар, ол — дәрілік қырмызыгүл (*C. officinalis*) [60].

Медициналық мақсатпен дәрілік Қырмызыгүлдің гүлсебеттерін (*Flores Calendulae*) қолданады, оларды тілше гүлдері горизонтальды тұрған кезінде жинайды.

Жиналған шикізатты ауада, көлеңкелі жерде немесе кептіргіштерде кептіреді (сурет 5).



Сурет 5 – Дәрілік Қырмызыгүлдің гүлсебеттері

Дәрілік Қырмызыгүл шикізаты диаметрі 0,504 см, кептірілген бүтін себеттер болып келеді, гүлтұғыры жалпақ, жалаң, орамы бір қатар жасыл жіңішке қандауыр тәрізді ұшталған жапырақтардан тұрады. Тілше гүлдері сары немесе қызғылт сары-сары түсті тілшелерден тұрады. Түтікше гүлдері сары, қызғылт сары-қызыл немесе қызыл-күлгін түсті бесқалақшалы гүлтәжінен және сарғыш-қоңыр және қызғылт-сары қоңыр түтіктерден тұрады [60].

Гүлсебеттердің құрамында, шайыр, әр түрлі қышқылдар, шырышты заттар және каротиноидтар, алкалоидтар, эфир майы бар.

Дәрілік Қырмызыгүлдің дәрілік қасиеті ежелгі Грекияда белгілі болған. Халықтық медицинада дәрілік қырмызыгүл жара, безеу, шиқан, ұшық және көз ауруларын емдеуге қолданылады.

Емдік өсімдік ретінде б.э. д. I ғасырда өмір сүрген ежелгі грек әскери дәрігері және философы Диоскорид қолданған. Ол дәрілік қырмызыгүлдің тұнбасын бауыр ауруларына ішкі ағзалардың түйілуін жеңілдету үшін қолданған. Диоскоридке одан кейінгі замандарда өмір сүрген зерттеушілер де сілтеме жасаған, олардың ішінде XI ғасырдың танымал емдеушісі Абу Али Ибн Сина, Еуропада Авиценна атымен танымал болған дәрігер-зерттеуші.

XI ғасырда дәрілік Қырмызыгүл жапырақтарының езіндісі рак ауруына қарсы ішуге қолданылған, әсіресе сүт бездерінің және әйел жыныс органдарының ауруларында қолданылған, сүйел және күсті кетіру үшін де қолданылған.

Халық медицинасында дәрілік Қырмызыгүл гүлшоғырларының қайнатпасы бауыр ауруларында, жатырдың атониялық қан кетуінде, гинекологиялық ауруларда, мастопатияда безгекте, суық тигенде, диатезде және балалар экземаларында қолданылады [68]. Халық емшілігінде дәрілік қырмызыгүл сөлі стенокардияда, гипертониялық ауруларда, атеросклерозда, невроздар мен климакста қолданылады [69].

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдері - қабынуға қарсы классикалық құрал [70]. Дәрілік қырмызыгүл гүлдері көптеген микроорганизмдерге қатысты, олардың ішінде *Pseudomonas syringae*, *P. fluorescens*, *Xanthomonas campestris*, *Agrobacterium tumefaciens* және басқаларына қатысты айшықты антибактериальды әсер етеді [71].

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің тұнбасы мен тұндырмасы гастритте, асқазан және он екі елі ішек жарасы ауруында, колиттерде, энтероколиттерде, бауыр ауруларында гепатопротекторлық және өт айдайтын құрал ретінде [72], көкбауыр ауруларында, гипертонияда, жүрек қағуымен, еңтікпемен, ісікпен қатар жүретін жүрек ауруларында [73], қатерлі ісіктерде симптоматикалық құрал ретінде қолданылады [74].

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдері ауыз қуысының ауруларында (стоматит пен гингивит) [75], жоғары тыныс жолдарының қабыну үрдістерінде, ангинада шаю түрінде; проктиттерде, парапроктиттерде және простатиттердің алдын алуда клизма түрінде, жатыр мойнының эрозиясында, трихомонадтық кольпиттерде спринцевание түрінде [76] қолданылады. Дәрілік Қырмызыгүлдің жақпа майы мен гелі соғылған, сыдырылған жерлерді, майда жараларды, ойық жараларды, гангреналарды, терең жараларды, күйген, үсіген жерлерді, фурункулды, безеуді, радиациялық дерматитті және басқа да дерматологиялық ауруларды емдеуде [77] қабынуға қарсы және жараны жазатын құрал ретінде қолданылады.

Бразилияда дәрілік Қырмызыгүл гүлдері қатерлі ісіктерді емдегенде көмекші құрал ретінде және қабынуға қарсы құрал ретінде қолданылады. Жақпа майлары эксфолиативті хейлитті емдеуде қолданылады [78].

Корея медицинасында дәрілік Қырмызыгүлдің қайнатпасы мен тұндырмасы күйген жерлерді, геморраидальды жарықшақтарды емдеу үшін қолданылады [79].

Әдебиеттерден батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің ботаникалық сипаттамасы, химиялық құрамы, халық және ресми медицинада қолданылуы туралы деректерді талдау негізінде осы шикізаттардың болашағы зор, зерттеушілердің қызығушылығын тудырады деп және әлі де болса жаңа қырларын танытады деп тұжырымдап, фармацевтік ғылымның өзекті бағыты – қазіргі заманғы фитотерапияда осы дәрілік өсімдік шикізаттарының қолдану аясын кеңейту мақсатымен осы шикізаттардың СО₂-экстракттарын алып, олардың негізінде жаңа дәрілік қалыптардың оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау үшін біздің зерттеулерге зерзат ретінде таңдап алдық.

2 МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

Диссертациялық жұмыста қолданылған материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының, European Pharmacopoeia және ҚР дәрілік заттардың сапасын реттейтін басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді.

2.1 Зерттеу материалдары

Әсер ететін заттар

Батпақты Иір (Acorus Calamus L.) тамырсабақтарының көмірқышқылды экстрактысы (УАНҚ жобасы).

Батпақты Иір тамырсабақтарынан критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстракт, май түріндегі қою масса, түсі ашық қоңырдан қою қоңыр жасыл реңді өзіне тән иісі мен ащы дәмі бар. Негізгі әсер етуші зат- камфора, пинен, терпендер.

Дәрілік Қырмызыгүл (Caléndula officinalis L.) гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысы - (УАНҚ жобасы)

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдері критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстракт, май түріндегі қою масса, түсі ашық қоңыр-сарыдан қою қоңыр сарғыш реңді өзіне тән иісі мен ащы дәмі бар. Негізгі әсер етуші зат- каротиноидтар (β -каротин).

Аскорбин қышқылы - Acidum ascorbinicum (ҚР МФ I. т.2) - ақ кристалды ұнтақ, иіссіз, дәмі қышқыл. Суда жақсы ериді.

Көмекші заттар

Қант - Saccharum (ГОСТ 22-94) - тәтті дәмі бар, иіссіз, ақ түсті ұнтақ. Суда ериді.

Аэросил - Aerosilum (ҚР МФ I, т.2) - көгілдір - ақ борпылдақ ұнтақ немесе борпылдақ бөліктер түріндегі ақ масса.

Кальций стеараты - Calcii stearatum (British Pharmacopoeia, 2001) – ақ немесе сарғыш түсті ұнтақ. Суда ерімейді.

Көмірқышқылды газ - мөлдір түссіз, иіссіз, қышқыл дәмді зат.

Этил спирті - этанол 96 % (ҚР МФ I, т.2), 472 б.- түссіз, мөлдір, ұшқыш, оңай тұтанғыш сұйықтық. Ылғал тартқыш. М.м. 46.069 а.е.м. Сумен және метиленхлоридпен араласады. Көгілдір түсті түтінсіз жалынмен жанады. Шамамен 78⁰С температурада қайнайды. Антисептикалық, дезинфекциялық, жергілікті тітіркендіргіш әсер көрсетеді. Тері мен шырышты қабыққа 70 % концентрацияда жоғары антисептикалық қасиетке ие.

Қант шырыны - мөлдір, түссіз немесе ақшыл сары, қою келген дәмі тәтті, иіссіз.

Лимон қышқылы - суда жақсы еритін түссіз кристалл, дәмін күшейту үшін қолданылады.

2.2 Зерттеу әдістері

Диссертациялық жұмыста физикалық және физика-химиялық зерттеу әдістері қолданылды. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік

фармакопееясының, European Pharmacopoeia және ҚР дәрілік заттардың сапасын реттейтін басқа да нормативті құжаттардың талаптарына сәйкес келеді.

Зерттеудің физика-химиялық әдістері

1. Түйіршіктердің физика-химиялық көрсеткіштерін анықтау: көлемдерін, сусымалылығын, ерігіштігін, біркелкілігін, фракционды құрамын анықтау (ҚР МФ).

2. Таблеткалардың физика-химиялық көрсеткіштерін анықтау: орташа салмағын, ыдырау мерзімін, туыстас қоспаларын, фракционды құрамын, өзі екендігін анықтау (ҚР МФ).

Зерттеудің химиялық әдістері

Сандық анықтау әдістері:

-қышқылдық саны - ҚР МФ (т.1, 2.5.1 бөлімі);

- эфир саны- ҚР МФ (т.1, 2.5.2 бөлімі)

- газды хроматография - ҚР МФ (т.1, 2.2.28 бөлімі)

- спектрофотометрия- ҚР МФ (т.1, 2.2.25 бөлімі)

Қоспаларға шектік сынақтар жүргізу әдістері

- ауыр металдарды анықтау (ҚР МФ т.1, 2.4. 8 бөлімі)

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

- эфир майының сандық мөлшерін анықтау әдісі ҚР МФ I, т. 1, бөлім 2.8.12).

- газды хроматография әдісі – ҚР МФ (т.1, бөлім 2.2.28).

Фармако-технологиялық зерттеулер

- ерігіштікті - ҚР МФ (т.1, бөлім - 2.9.3);

- біркелкілікті- ҚР МФ (т.1, бөлім - 2.9.5);

- фракциялық құрамды анықтау (ҚР МФ)

- ыдырау мерзімін - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.1);

- таблеткаларды еру тесті бойынша бағалау - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.3);

- үгітілу ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.7);

- сыну көрсеткіштері ҚР МФ (т. 1, бөлім 2.2.6);

- электік талдау - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.12);

- себілгіштік көлемі - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.15);

- сусымалылығы - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.16);

- туыстас қоспалары - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.12);

- аэросилды анықтау - ҚР МФ (т.1, жалпы статья «Таблеткалар»)

- орташа салмағы (ҚР МФ)

- өзі екендігін анықтау (ҚР МФ)

- иісін анықтау ҚР МФ (т.1, бөлім 2.3.4).

Микробиологиялық әдістер

- бейстерильді дәрілік қалыптардың микробиологиялық тазалығын (өмір сүруге қабілетті аэробты микроорганизмдердің жалпы санын анықтау) - ҚР МФ (т.1, бөлім 2.6.12; 5.1.4);

- бейстерильді дәрілік қалыптардың микробиологиялық тазалығын (әртүрлі микроорганизмдерге зерттеу жүргізу - по МФ ҚР (т.1, бөлім 2.6.13).

Биологиялық зерттеу әдістері

- жедел және созылмалы уыттылықты анықтау [80]

- аллергиялық әсерін анықтау

- жергілікті тітіркендіргіштік қасиетін анықтау

- арнайы биологиялық белсенділікті анықтау [81]

Статистикалық әдістер

Зерттеудің нәтижелерін статистикалық өңдеу үшін шынайылықтың Стьюдент критерийін қолдана отырып вариациялық-статистикалық әдісі қолданылды (ГФ Х1 том. 1, стр.199- 224).

Жұмыста $P < 0.05$ шынайылық критерийі қолданылды.

Зерттеу нәтижелерінің шынайылығын «SPSS 15.0» статистикалық бағдарламасының пакетін қолдана отырып бағаладық.

Әдістердің қысқаша сипаттамасы

Жұқа қабаттағы хроматография.

Хроматографиялық талдау шарттары: TLC Si60F254s әйнекті пластиналар (Merck), жылжымалы фаза: н-гептан: этилацетат (7:03 об/об), Twin Through Chamber (CAMAG) жылжымалы фазаға арналған камера, қанықпаған, арақашықтық - 90 мм, бөлме температурасында.

Денситометрия: Desaga CD 60 densitometer: қуыс биіктігі – 0.02 мм, қуыс ені - 6 мм, толқын ұзындығы - 250 нм, рұқсат етілуі – 0.0025.

Хроматографиялық камералар: ЖҚХ үшін бөліну вертикальды Twin Through Chamber (CAMAG) (Licence Med. AC AD., Польша) хроматографиялық камерасында жүргізілді.

Адсорбенттер

A₁ – ТСХ Si60F_{254S} (Merck, Дармштадт, Германия) арналған әйнекті пластинкалар.

A₂ – ЖЭСХ RP 18W F_{254S} арналған әйнекті пластинкалар.

Жұмыс барысында, пластинка кескіш құрылғы OM Lahoratory Chigasaki арқылы бөлді.

Жылжымалы фазалар

Жұмыс барысында аналитикалық таза органикалық заттар және таза дионизирленген су қолданылды. Дайындалған жылжымалы фазалар құрамы 2 кестеде көрсетілген.

Кесте 2 - Сынамалы жұмысқа дайындалған қозғалмалы кезең құрамы

№	Фазалық құрамы (көл./көл. қатынасы)	A ₁	A ₂
F ₁	Бутанол:сірке қышқылы (3%) : су - 4:1:5	+	
F ₂	n-Гептан:этилацетат - 8:2	+	
F ₃	n-Гептан:этилацетат - 7:3	+	
F ₄	n-Гептан:этилацетат - 5:5	+	
F ₅	n-Гептан:этилацетат - 90:5	+	
F ₆	n-Гептан:этилацетат - 95:5	+	
F ₇	Метанол: үшфтор сірке қышқылы 0.1 % -9:1	+	+
F ₈	Метанол: үшфтор сірке қышқылы 0.1 % - 8:2	+	+
F ₉	Метанол: үшфтор сірке қышқылы 0.1 % - 7:3	+	+

Түйіршіктер мен таблеткалардың сапасын бағалау әдістері

Фракциялық құрамды анықтау

100 г массаны елеуіштер жинағы арқылы себу жолымен өткізеді. Жинақ саңылау диаметрі 0.25 мм, 0.5 мм, 1 мм, 2 мм және 3 мм болатын 5 елеуішті кезекпен жинау арқылы жасалды. 100 г зерттелетін массаны елеуіштер жинағындағы үстіңгі елеуішке салып, қақпағын нығыз жауып, ауытқу саны 36,5 рад/сек болатын виброқұрылғыға орнатылды. Себу уақыты - 5 мин. Бұл уақыт бөлшектердің толық фракциялануы үшін жеткілікті. 5 мин өткеннен кейін тозаңы басылу үшін елеуіштер жинағы 1 минуттай ұсталды, кейін қақпағын ашып әр елеуіштегі массаны пергамент қағазына ауыстырып қол таразысында өлшедік және әр елеуіштегі массаның салмағының пайыздық үлесін анықтадық.

Ылғалдықты анықтау

Зерттелетін үлгі (дәл өлшемін 1.0 – 3.0 г) кептіргіш шкафта (100 °С темепературада) тұрақты массаға дейін кептірілді. Ылғалдылық мына формула бойынша есептелді:

$$X = \frac{(a-b) \cdot 100}{c} \quad (1)$$

бұнда:

- x – материалдың ылғалдығы, %;
- (a-b) – массаның жоғалуы, г;
- c – үлгінің массасы, г.

Себілгіш тығыздық көлемін анықтау

Себілгіш тығыздығы таблеткалау машинасының матрицасын қолдана отырып анықталды. Матрицаны пергамент қағазының парағына қойып, тегіс бетіне, тұрақты көлемге дейін масса себілді. Масса үйіндісі матрица бетін

сызғышпен жүргізу арқылы алынды. Матрицаны шешіп, ішіндегі зат өлшенді, матрица көлеміне масса салмағын бөліп, себілгіштік тығыздығы анықталды. Объективті нәтижелерді алу үшін зерттеу 5 рет жүргізілді және орташа нәтижесі мына формула бойынша анықталды:

$$\rho = \frac{m}{v} \quad (2)$$

бұнда:

- ρ – себілгіш тығыздық, кг/м³;
- m – себілгіш материал массасы, кг ;
- v – цилиндрдегі нығыздалғаннан кейінгі ұнтақ көлемі, м³.

Салыстырмалы көлемдік тығыздықты анықтау

Салыстырмалы тығыздық көлемі – себілгіш тығыздықтың нағыз тығыздыққа қатынасы келесі формуламен анықталады:

$$\theta = \frac{\rho}{\rho_n} \quad (3)$$

- θ – салыстырмалы тығыздық көлемі, кг/м³;
- ρ – себілгіш тығыздық, кг/м³;
- ρ_n – нағыз тығыздық (меншікті масса), кг/м³;

Массаның аққыштығын анықтау

Массаның аққыштығын 200 г массаны саңылауларының диаметрі 11 мм болатын, шыны түтік арқылы өту уақытын тіркей отырып анықтадық. Түтік тербеліс жиілігі 10,47 рад/сек болатын Эрвека электр вибраторына орналастырылды. Нәтиженің объективті есебін алу үшін масса түтік арқылы бірнеше рет өткізілді. Аққыштық жылдамдығы келесі формула бойынша анықталды:

$$K = \frac{t \cdot r \cdot n}{F} \quad (4)$$

бұнда:

- K – аққыштық коэффициенті;
- t – аққыштық периоды, сек;
- r – түтік (воронка) саңылауының радиусы, м;
- F - масса өлшендісі, кг;
- n - 2,58 (тұрақты шама).

Таблеткаланатын массаның престелуін анықтау

Анықтау саңылау диаметрі 11 мм, қысымы 120 мПа және масса өлшендісі 0.5 г матрицада жүргізілді, ол үшін қол таразысында 0.5 г зерттелетін массаны өлшеніп, төменгі пуансонға салынды, содан кейін жоғары пуансон түсірілді. Барлық престелетін қалыпты гидропресс плунжері бетінің ортасына қойып, манометрде белгіленген тиісті меншікті қысымға дейін престелді. Артынша

пресс-форманы престен шешіп, жоғары пуансон шешілді және төменгі пуансонмен таблетка итеріп шығарылды. Таблеткалардың сынуын ескеру үшін матрицалық каналдың бетіне металл цилиндр немесе диаметрі үлкен конус қойылған. Алынған таблетканы таразыда өлшеп, биіктігі микрометрмен өлшенді. Престелу көрсеткіші таблетка массасының оның биіктігіне бөлу арқылы есептелді.

Тығыздану коэффициентін анықтау

Таблеткаланатын массаның тығыздану коэффициенті диаметрі 11 мм, биіктігі 22.3 мм, меншікті қысымы 120 мПа, өлшендісі 0.5 г болатын матрицадағы пресстеуге дейінгі ұнтақ биіктігін алынған таблеткалар биіктігіне бөлу арқылы есептеу арқылы анықталды. Престеуге дейінгі матрицадағы ұнтақ биіктігін есептеу үшін алдымен матрицалық каналда масса салмағы анықталды, кейін сәйкес есептеулер арқылы матрицадағы масса биіктігі анықталды.

Таблетканы итеріп шығару күшін анықтау

Бұл көрсеткіш саңылау диаметрі 11 мм, престелген масса 0.5 г, меншікті қысымы 120 мПа болатын матрицада анықталды. Престеуге дейін матрица саңылауы және пуансон ылғалданған жұмсақ материалмен сүртіп кептірілді. Итеріп шығарушы күшті тіркеу үшін манометрдің шкаласы 0.2 атм болатын гидропресс қолданылды. Есептеу мына формула бойынша жүргізілді:

$$P_{\text{мПа}} = \frac{P_{\text{ман}} \cdot S_{\text{пл}}}{S_{\text{бок}}} \quad (5)$$

бұнда:

- $P_{\text{мПа}}$ – итеріп шығару күші, мПа;
- $P_{\text{ман}}$ – манометр көрсеткіші, мПа;
- $S_{\text{пл}}$ - плунжер ауданы, м²
- $S_{\text{бок}}$ - таблетканың бүйір беті, м²

Себілгіш массасы, себілгіштік, табиғи еңіс бұрышы вибраторға бекітілген шыны түтіктен тұратын құрылғымен анықталды. Моторы КД-75, айналу жылдамдығы 2932.07 рад/ с, вибрация жиілігі – 47 Гц –пен жұмыс істейтін механикалық, эксцентрлі вибратор қолданылды.

Себілгіш массасын анықтау

Төменгі жағы жабық құрылғы түтігіне 10 г ұнтақ салынды, түтік астына көлемі нақты белгіленген алдын-ала өлшенген цилиндр қойылды. Вибраторды қосқаннан кейін түтік саңылауын ашып, цилиндр шетіне дейін толтырылған. Ұнтақтың артығы пластинкамен алынып тасталды. Ұнтағы бар цилиндрді дәлдігі 0.01 г дейін техникалық таразыда өлшенді және себілгіш масса есептелді.

Себілгіштікті анықтау

Төменгі жағы жабық түтікке 20 г ұнтақ өлшендісін, вибраторды 30 с қосып, түтікті ашып, сол сәтте секундомерді қосқан, түтіктен ұнтақтың толық шығу уақыты есептелді.

Табиғи еңіс бұрышын анықтау

Ұнтақтың себілу үйіндісін түзетін кесінді мен үйінді табанының арасындағы бұрышты анықтау үшін құрылғының түтігінен 50 мм қашықтықта белгілеу пластинкасы орнатылды, оған белгіге тиісті диаметрі 50 мм сақина қойылды. Төменгі жағы жабылған түтікке көлемі 60 см³ ұнтақ салынды, вибратор қосылды. Түтікті ашып, ұнтақ үйіндісі сақинаға төгілді. Сақина алынған соң сызғыш пен транспортірдің көмегімен табиғи еңіс бұрышы өлшенді.

3 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІНЕН СО₂-ЭКСТРАКТТАРЫН АЛУ ЖӘНЕ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Көмірқышқыл газы өндірістің әртүрлі салаларында – фармацевтикада, косметикада, аграрлық өнеркәсіпте, тағам өнеркәсібінде және басқа салаларда қолданылады [82-89].

Көмірқышқылды экстракт құрамы температура мен химиялық әсерге ұшырамаған тек таза табиғи биологиялық активті заттардан тұрады. Көмірқышқылды экстракта балласты заттар мен органикалық еріткіш қалдықтары кездеспейді, яғни тазалығы бойынша «Абсолют» классына сай келеді [82, 83, 87, 89].

Көмірқышқыл газымен критикалық нүктеге дейінгі жағдайда экстракциялау нәтижесінде құрамында биологиялық белсенді заттарға бай дайын өнім - көмірқышқылды экстракттар алынады [90-93].

Қазіргі таңда құрамында антиоксиданттардың, эфир майлары мен терпендердің, дәрумендердің толық кешенді, эссенциалды және басқа аминқышқылды, өсімдік клетчаткасынан, микроэлементтерден және т.б. пайдалы заттардан тұратын өңделген дайын өнім ретінде қолдануға болады [94-99].

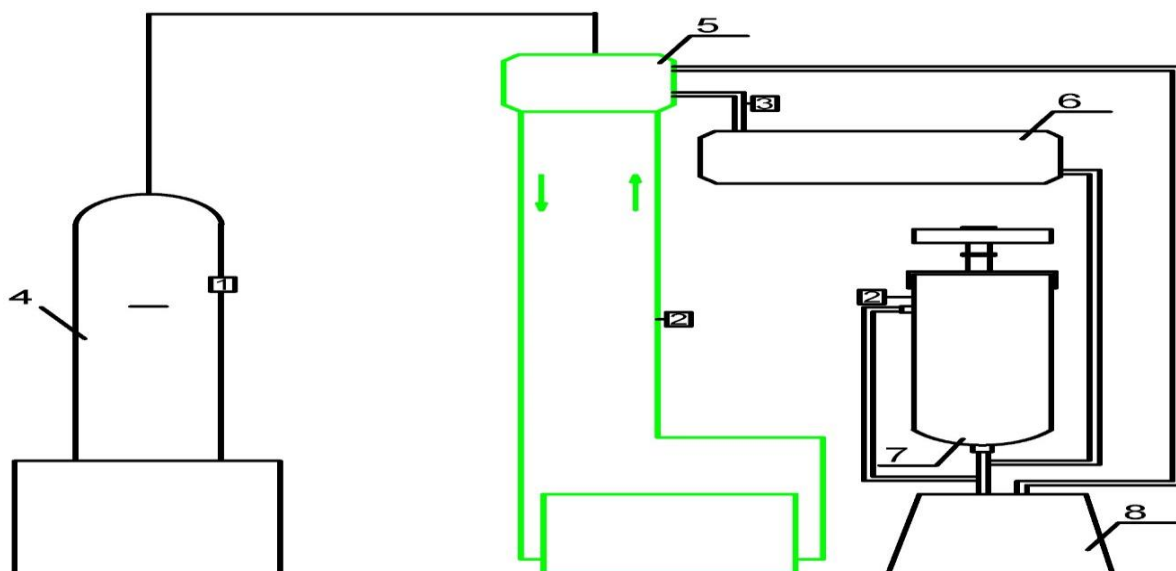
Критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстракт майлар, спиртпен, пропиленгликольмен жақсы араласады, ал эмульсиялар мен гельдерде гомогенді ортаны сақтап отырады. Осыған орай, көмірқышқылды экстракттар жаңа дәрілік қалыптар жасауда болашағы зор зерзаттар болып табылады [100-102].

Дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды көмірқышқылды экстракция әдісімен алуды Алматы қ. «Фито-Аромат» ЖШС өнеркәсіптік өндіріс орнында жүргіздік.

«Фито-Аромат» ЖШС базасы қазіргі таңда Қазақстан Республикасында өсімдік шикізатынан көмірқышқыл экстракттарын критикалық нүктеге дейінгі жағдайларда бөліп алатын бірегей өндіріс орны болып табылады.

Сонымен қатар бұл өндіріс орны көмірқышқылды экстракция тәсілімен экстракттар алу мақсатында қондырғылар жинайды. Оның ішінде АКЭЖ-5 т қондырғысы құрастырылған [103] (сурет 6).

Қондырғы көмірқышқыл газы арқылы алынатын аз көлемдегі өсімдік экстрактын шығарады. Алынған экстракт ғылыми-зерттеу жұмыстарында тиімді қолдануға арналған. Жұмыс істеу ұстанымы циклды, экстракциялау үрдісі сұйытылған газдың 58-65 атм. қысымда және 18-26 °С температурада жүргізіледі.



Сурет 6 - АКЭЖ - 5 т қондырғысының сызбасы

Қондырғының техникалық сипаттамасы 3 кестеде берілген.

Кесте 3 - АКЭЖ-5 т қондырғысының техникалық сипаттамасы

Техникалық сипаттамалары	
Өсімдік шикізаттары толтырылатын экстрактор сыйымдылығы	12 литр
Шикізатты сығындау уақыты	1-6 сағ.
Жұмыс істеу режимі	Кезеңді
Шикізатты көмірқышқыл газымен сығындылау циклы	өзіндік ағынды
Жүйедегі CO ₂ жинағының көлемі	25 л
Жүйедегі жұмыс қысымы	6.3 (63) МПа (кгс/см ²)
Экстрактордың жұмыс істеу температурасы	297 К, (24°C)
Жүйедегі бір циклға шығындалатын көмірқышқыл газы	4 кг/цикл
Қондырғының өлшемдері	ұзындығы – 1000 мм, ені – 1000 мм, биіктігі – 2000 мм салмағы – 216 кг
Қажетті қуаттылық	2.0 кВт
Қуаттылығы	220 в

Ағынды көмірқышқылды экстракциялау қондырғысының конструкциясы тасымалдауға қолайлы және орнатуға жеңіл. Қондырғы төмен вольтті болып келгендіктен, адам өміріне қауіпсіз шарттарда ғылыми-зерттеу жұмыстарын жүргізуге мүмкіндік береді. Өсімдік шикізаттары толтырылатын экстрактор

сыйымдылығының қолайлы салмағы өсімдік шикізаттарының келесі көрсеткіштеріне: тығыздығына, ұнтақтау өлшеміне, салмағына байланысты [103].

3.1 Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен CO₂-экстракттарын алу

Біздің зерттеулерімізде батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен CO₂ экстракттарын алудың технологиясы, демек құрал-жабдықтар және технологиялық сызбалары да, көмірқышқыл экстрактын алу параметрлері де бірдей болғандықтан, біз аталған шикізаттардан CO₂-экстракттарын алуды бір рет қана келтіруді жөн көрдік.

Дәрілік өсімдік шикізатын экстракциялауды көмірқышқылды газбен критикалық нүктеге дейінгі жағдайда жүргіздік [104].

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен CO₂ экстрактын алу мақсатында АКЭҚ - 5 т қондырғысын қолдандық [105].

8 суретте өндірістік үрдістің құрал-жабдық сызбасы келтірілген. Біз осы сызбаны пайдалана отырып, көмірқышқылды экстракт алу параметрлерін анықтадық (кесте 2).

Аталған дәрілік өсімдік шикізаттарынан көмірқышқылды экстракттар алу өндірісінің технологиялық сызбасы 9 суретте берілген.

Технологиялық үрдісті мазмұндау

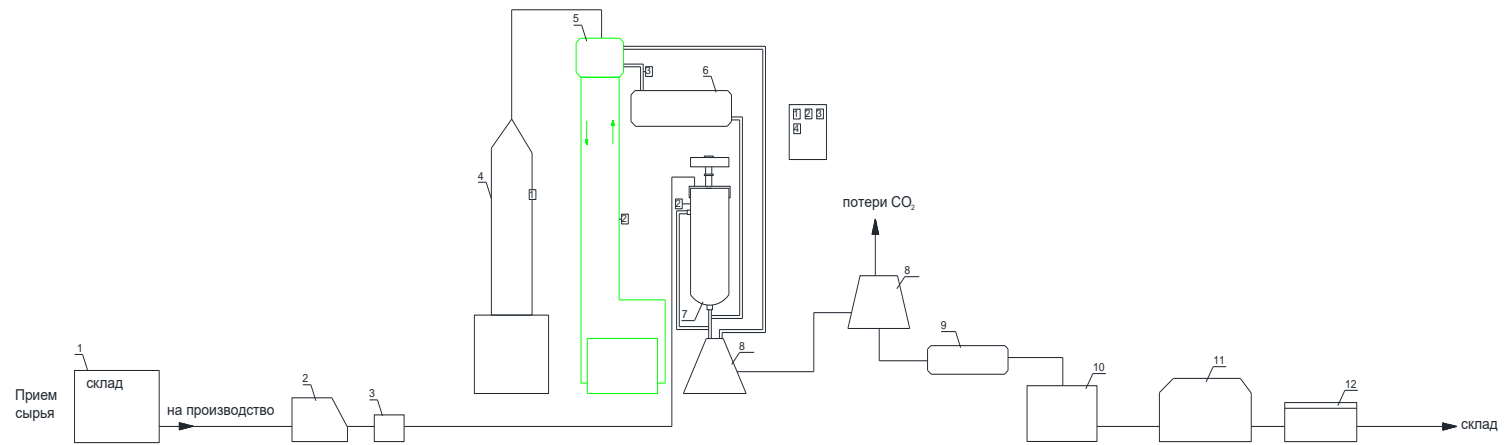
Технологиялық үрдісті ұйымдастыру жұмыстары ҚР СТ 1617-2006. «Дәрілік заттарды өндіру. Тиісті өндірістік практика. Негізгі ережелер». талаптарына сай жүргізілді.

Көмірқышқылды экстракттар алу үшін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде батпақты Иірдің балғын тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүлдің балғын гүлдері қолданылды, және бұдан былай олар «дәрілік өсімдік шикізаты» деп аталады [106, 107].

Дәрілік өсімдік шикізаттың өлшенуі арнайы өлшем бөлмелерінде «МАССА-К» Ресей фирмасының ВЭМ-150 маркалы медициналық нақты таразылары қолданылып жүргізілсе, жарылғыштықтан қорғау жасалған барлық мәліметтер тіркеліп, шикізатты өлшеу хаттамаларына жазылды.

Дәрілік өсімдік шикізатын ұнтақтағыш қондырғыда көлемдерін 0,12-0,15 мм өлшемге дейін ұнтақталды. Шикізат виброелеуіш арқылы еленді. Ұнтақтау кезінде қабылдағыштан таразыға салатын және бастапқы шикізатты вакуум көмегімен салып және шығару герметикалық жүйелері қолданылды. Бастапқы және үгітіліп еленген шикізатты тасымалдау кезінде тозаңды үрдістерді болдырмау үшін силикон манжеттер қолданылды.

Көмірқышқылды экстракттар алу үшін көлемі 12 литрлік экстракторға (3) кептірілген, майдаланған 5 кг дәрілік өсімдік шикізаты толтырылды және экстрактордың қақпағы герметикалық жабылды.



2- ұнтақтағыш
 3-таرازы
 4-салқындатқыш
 5-конденсатор
 6-көмірқышқыл газының жинағы
 7-экстрактөз

8-мицелла жинағы
 9-экстракт жинағы
 10-қаттау
 11-орамдау
 12-маркілеу

Сурет 7 - Өндірістің құрал-жабдық сызбасы

Кесте 4 – Дәрілік өсімдік шикізатынан көмірқышқылды экстракциялау үшін тиісті жұмыс параметрлері

Сипаттама	Берілгендер
Ұнтақтау өлшемдері	0.12 – 0.15 мм
Себілу тығыздығы	250-300 кг/м ³
Жұмыс қысымы	5.8 – 6.4 Мпа.
Экстракциялау ұзақтығы	300 мин.
Экстракциялау температурасы	22-26 °С
Экстрактың шығымы, кем емес	4 %

Конденсатор арқылы (1), стандартты көмірқышқылды газ сауыттан (5), жинақтайтын ыдысқа жіберілді (2), вентиль қондырғысының жүйесі ашылып және көмірқышқыл газы экстракторға берілді. (3) Экстрактордағы дәрілік өсімдік шикізаты бойымен экстрагент ағылып отырып, өсімдік жасушасындағы липофильді құрамын мицелла түрінде сығындап, буландырғышқа түседі.

Буландырғыш камерада мицелланың экстрактқа және көмірқышқыл газына бөліну үрдісі жүріп жатады.

Экстракт және көмірқышқылға мицелланы айыру үрдісі буландырғыш камерасында жүріп жатады.

Бөлініп шыққан көмірқышқыл газы конденсатор арқылы қайтадан жинақтағыш ыдысқа айдалды.

Экстракциялау үрдісі герметикалық жағдайда 2-4 сағат бойы жүргізіліп, жасушалардың липофильді бөлігінің еріткіші тағамдық көмірқышқылы болып табылады.

Экстракциялау мерзімі аяқталғаннан кейін, көмірқышқылының циркуляциясын вентильдер жүйесімен жабу арқылы үрдіс тоқтатылды.

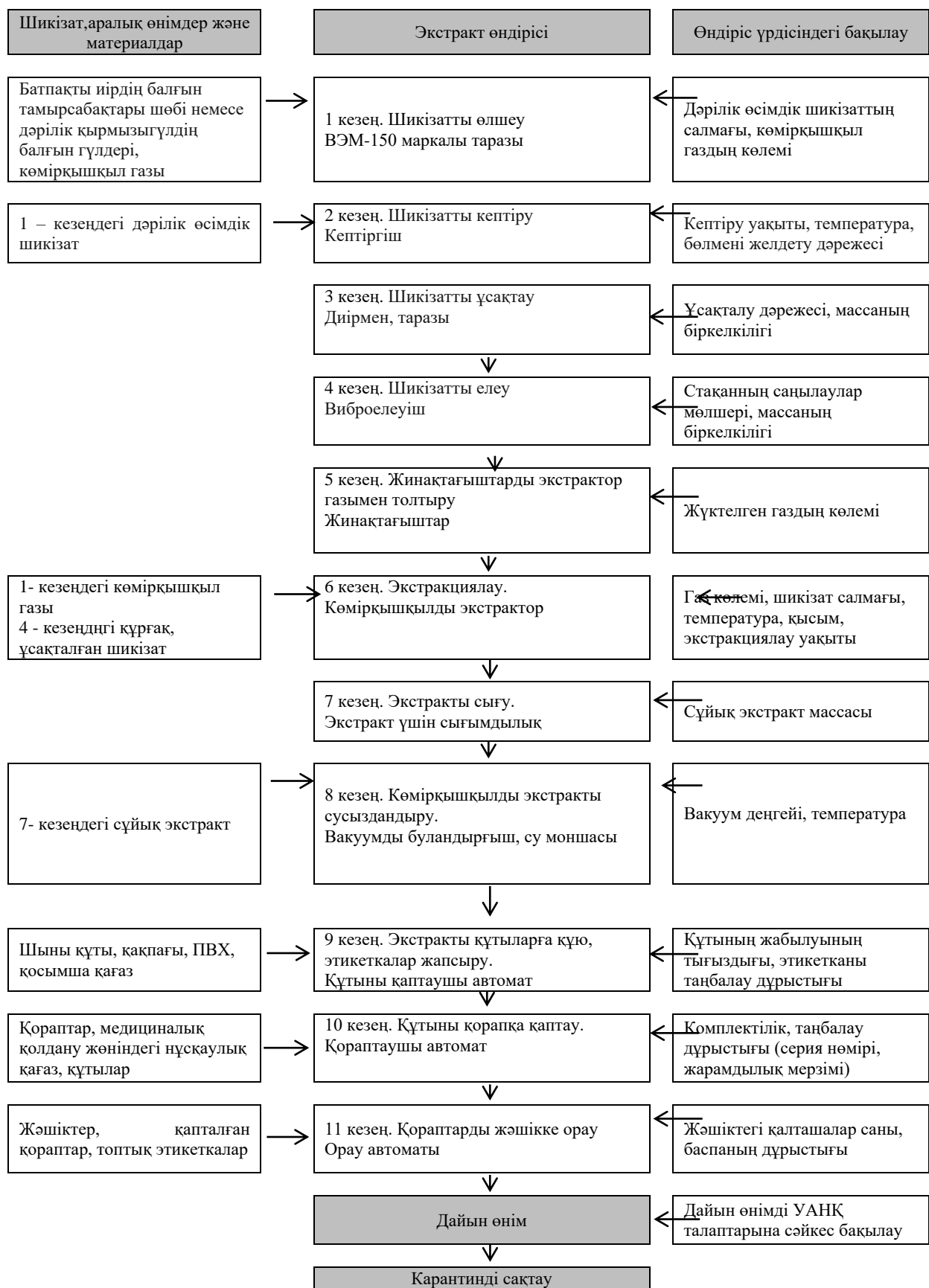
Буландырғышта жинақталған 100 % концентрат экстракт, буландырғыштан қабылдағыш ыдысқа (4) құйылып алынды.

Қалдық газ экстрактордан тағы да жинақтағыш ыдысқа айдалды.

Экстрактордың қақпағы ашылып, өңделген шикізат жаңа шикізатқа ауыстырылды.

Алынған экстракт дайындалған шыны құтыларға құйылады, аузы тығынмен жабылады.

Толтырылған шыны құтыларға этикетка жабыстырылады. Этикеткада экстракттарды дайындау орны, субстанция атауы қазақ және латын тілдерінде, субстанция массасы, серия номері, сақтау мерзімі көрсетіледі. Құтылар қорапталып, жәшіктерге салынып, карантиндік сақтауға жіберіледі.



Сурет 8 - Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттар алудың технологиялық сызбасы

3.2 Батпақты Иір тамырсабақтарынан алынған көмірқышқылды экстрактың сапасын бағалау

Көмірқышқылды экстракция эфир майларын алу әдісінің бірі. Критикалық нүктеге дейінгі жағдайда сұйылтылған көміртек диоксидімен экстракциялау кезінде тек терпен көмірсутектері ғана сығындалмайды, сонымен қатар кең спектрлі құрамында оттегі бар қосылыстар: терпеноидтар, каротиноидтар, стеролдар, токоферолдар, майлы қышқылдар және тағы басқалар сығындалады [92, 93, 98].

Біздің зерттеулерімізде төмен температура режимінде сұйылтылған көміртек диоксидімен критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстрактың (қысымы 70 атм, температурасы 30.5 °C дейін) химиялық құрамын анықтау жүргізілді [108-110].

Зерттеуді Agilent 7890 GC хромато-масс-спектрометрінде Agilent 5975GC/MSD масс-спектрометриялық детекторымен жүргізілді.

0.5 г субстанциясын сыйымдылығы 10.0 мл болатын өлшеуіш колбаға салып, көлемін белгіге дейін метанолмен жеткіздік және араластырдық. Алынған ерітіндінің 3.0 мл (зерттелетін үлгі) сыйымдылығы 20 мл болатын герметикалық жабылатын ыдысқа құйдық. Содан кейін ыдыстарды фторпластты жабынды резиналы тығын көмегімен герметизацияладық. Ыдыстарды кезекпен термостатқа, тең салмақты булы фазада талдау жүргізуге арналған құрылғыға орналастырып және 90 °C температурада 30 мин бойы ұстадық.

Тең салмақты булы фазадан алынған 0.5 мл-ден дайындалған ерітіндінің әрқайсысын газды хроматографта төмендегі шарттарда көрсетілгендей кезекпен хроматографияладық:

- бағана: капиллярлы кварцтау, өлшемі 30м x 0.25мм ID қозғалмайтын фазаға 5 % фенил – 95 % диметилполисилоксанмен енгізілген қабат, қабат қалыңдығы 0.25 мкм (HP-5MS, Agilent) немесе осы тәріздес, «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» тест талабы үшін жасалынады;

- бағана термостатының температурасын 40 °C (ұсталуы 5 мин) 250 °C дейін (ұсталуы 10 мин) болжамдайды, температураның өсуі 10 °C/мин;

- буландырғыш блок температурасы – 200 °C, ағынның бөлінуі жоқ;

- масс-детектор қайнатпалары: сканирлеу диапазоны масс – 40 – 650; ұсталуы -1 мин; ионизация уақыты – электронды соққы (70 эВ);

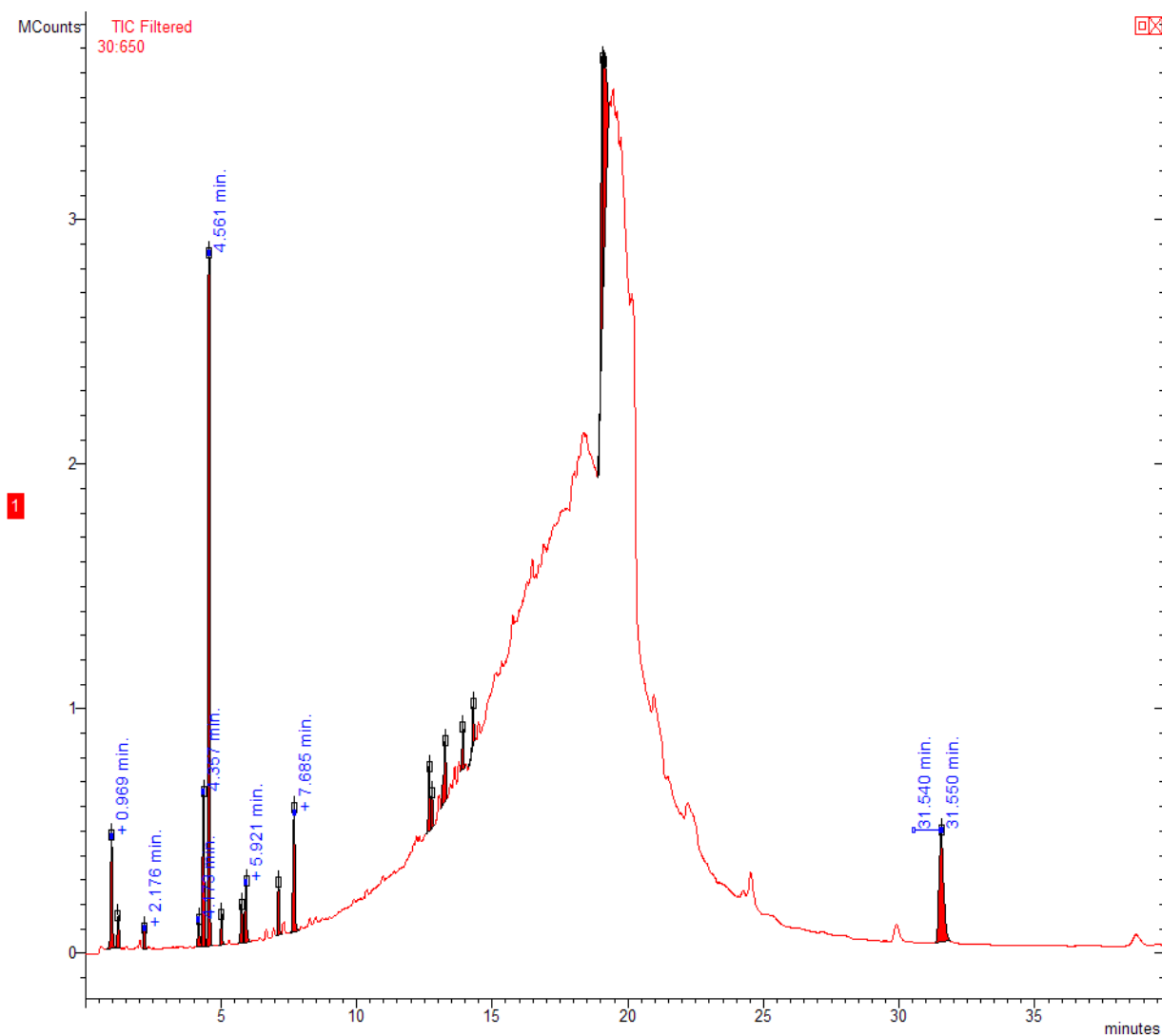
- газ тасымалдаушы (гелий) жылдамдығы: 0.5 мл/мин.

Сынама ерітінді үшін алынған толық иондық ағым хроматограммасында заттарды идентификациялау үшін өлшемдеу әдісін және стандартты масс-спектрлер NIST (150000 масс-спектров) кітапханаларын, сонымен бірге сызықты индекстер бойынша ұстау тәсілдері қолданылды.

Компоненттер идентификациясын AMDIS бағдарламасымен жүргізеді. Масс спектрлер (m/z негізгі иондар қатынасы) және сызықты индекстер ұсталуларының сәйкестігі 95 % кем болмаған жағдайда нәтижелер дұрыс деп саналды.

Масс-спектрометриялық жүйенің жарамдылығын тексеру үшін перфтортрибутиламинмен (FC43) барлық диапазонда калибровка жүргізілді.

Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының хроматограммасының толық иондық ағымы 9 суретте келтірілген.

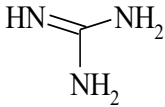
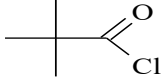
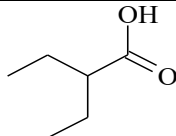
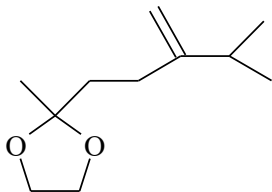
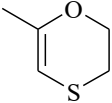
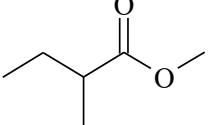
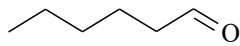
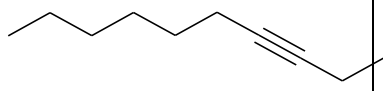
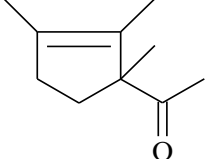
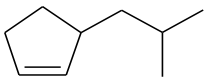
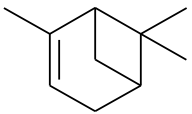
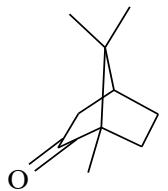


Сурет 9 - Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының хроматограммасының толық иондық ағымы

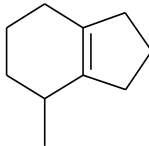
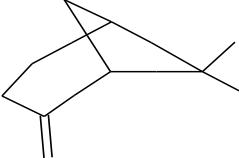
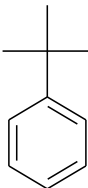
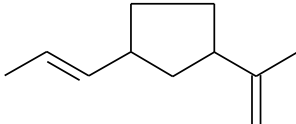
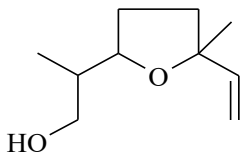
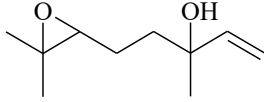
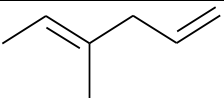
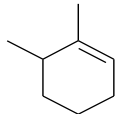
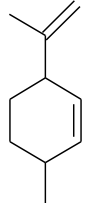
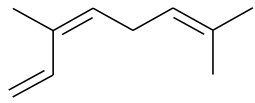
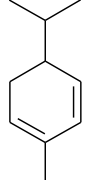
Хромато-масс-спектрометрия әдісімен зерттеу нәтижесінде үлгі құрамында 40-қа жуық компоненттер бар екені анықталды, оның арасынан, құрамы 0.2 % концентрациядан жоғары, негізгілерін бөлуге болады. Көрсетілген барлық компоненттер идентификацияланды және әрқайсысының концентрациясы анықталды.

Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысының құрамында анықталған заттар 5 кестеде берілген.

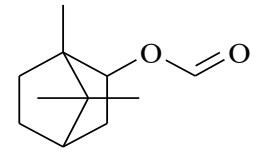
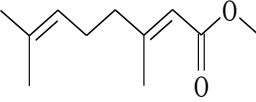
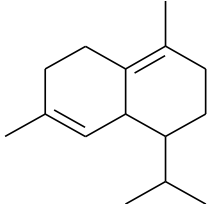
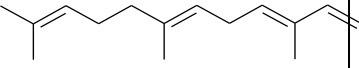
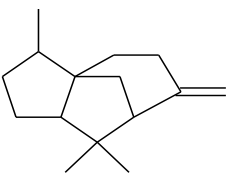
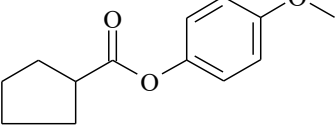
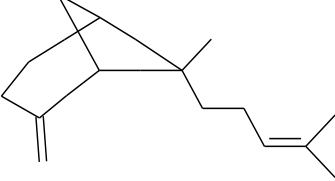
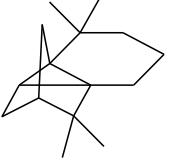
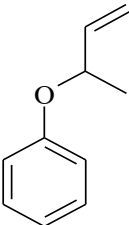
Кесте 5 - Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамы

Компоненттің атауы	Ұсталу уақыты, мин	Құрылымдық формуласы	Қоспа құрамы, %
1	2	3	4
Гуанидин	0.681		0.212
Пивалил хлорид	0.944		1.482
Диэтилсірке қышқылы	1.192		0.513
1,3-Диоксолан, 2-метил-2-(4-метил-3-метиленпентил)-	1.510		0.121
1,4-Оксатин, 2,3-дигидро-6-метил-	1.685		0.018
Метил эфирі (±) 2-метил-бутан қышқылы	1.921		0.104
Гексанал	2.155		0.268
3-Децин	4.180		0.322
1-(1,2,3-Триметил-циклопент-2-енил)-этанон	4.359		1.688
Циклопентен, 3-(2-метилпропил)-	4.564		7.612
1S-α-пинен	5.029		0.329
Камфора	5.760		0.416

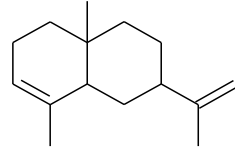
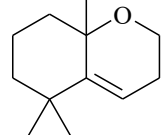
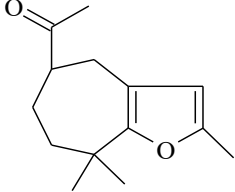
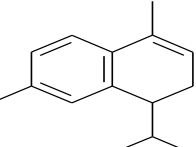
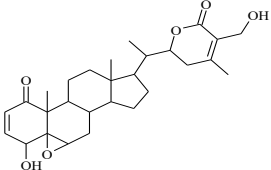
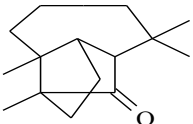
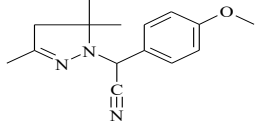
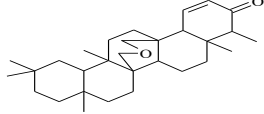
5 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
2- Метилбицикло[4.3.0]нон- 1(6)-ен	5.932		0.699
β-Пинен	6.684		0.111
Трет-бутилбензол	7.129		0.598
1-изопропенил-3- пропенилциклопентан	7.318		0.129
Сирен спирт А	7.701		1.403
Цис-линалоксид	12.677		0.731
4-Метил-гексадиен-1,4	12.783		0.369
1,6-диметил- циклогексен	13.053		0.253
(3R-транс)-3-метил- 6-(1-метилэтенил)- циклогексен	13.263		1.001
(Z)-3,7-диметил- 1,3,6-октатриен	13.616		0.201
α-Фелландрен	13.774		0.203

5 - кестенің жалғасы

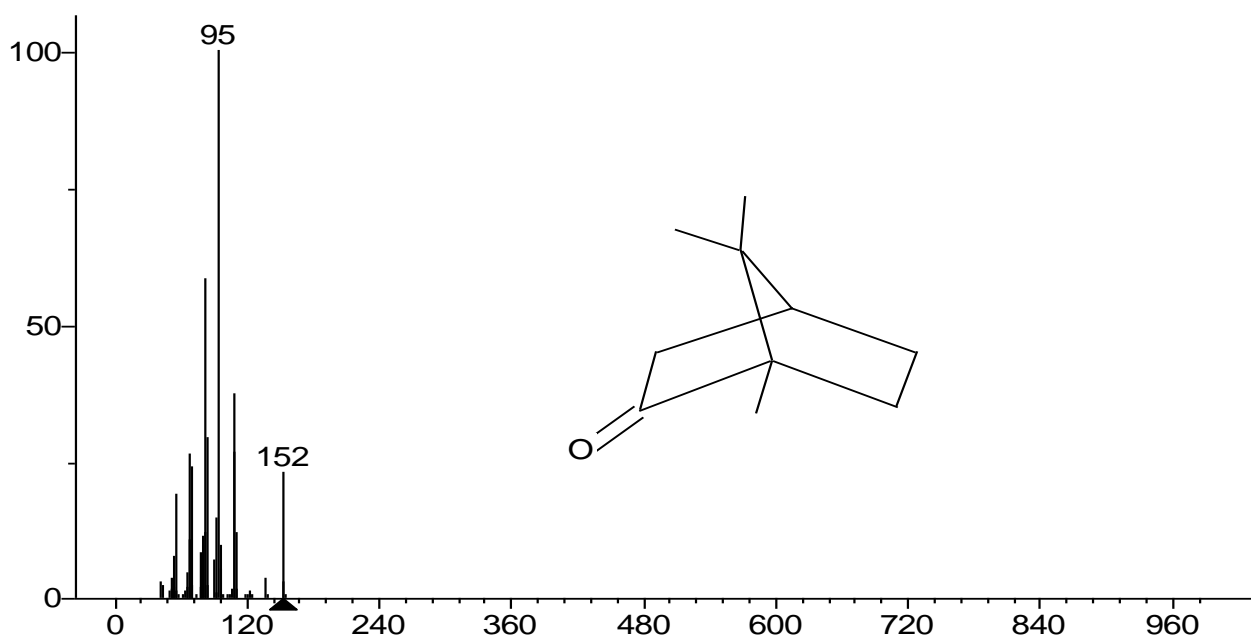
1	2	3	4
Изорборнилформиаат	13,920		0,488
Метил эфир 3,7-диметил-2,6-октадиен қышқылы	14.305		0.598
(1S)-1,2,3,5,6,8а-гексагидро-4,7-диметил-1-(1-метилэтил)-нафталин	14.505		0.242
α-Фарнезен	15.156		0.338
Цедрен	15.761		0.169
4-метоксифенил эфирциклопентанкарбонқышқылы	16.478		0.257
Бицикло[3.1.1]гептан, 6-метил-2-метилен-6-(4-метил-3-пентенил)-	18.029		0.553
Циклоизолонгифолен	18.364		1.145
[(1-метил-2-пропенил)окси]-бензол	18.419		0.489

5 - кестенің жалғасы

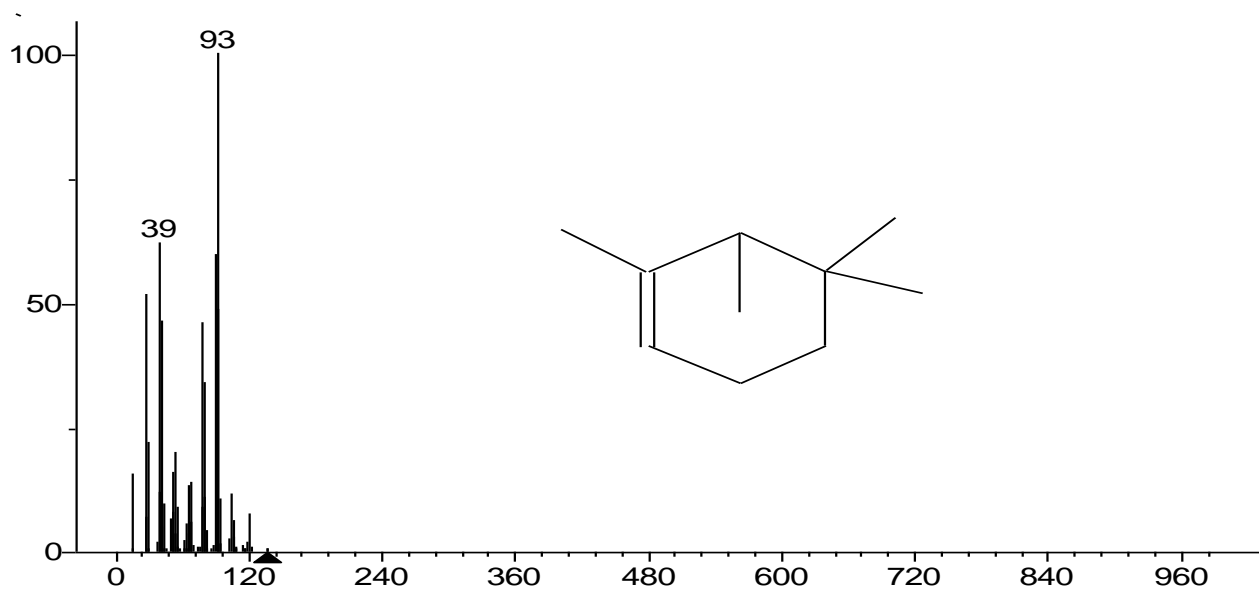
1	2	3	4
1,2,3,4,4а,5,6,8а-октагидро-4а,8-диметил-2-(1-метилэтинил)-нафталин	19.056		5.753
5,5,8а-триметил-3,5,6,7,8,8а-гексагидро-2Н-хромен	19.116		3.250
Этанон, 1-(5,6,7,8-тетрагидро-2,8,8-триметил-4Н-циклогепта[b]фуран-5	19.170		9.544
α-Калакорен	19.347		3.886
Витаферин А	19.450		0.944
2,6,6,9-тетраметилтрицикло[5.4.0.0 ^{2,9}]ундекан-8-он	19.553		2.434
(4-Метоксифенил)-(3,5,5-триметил-4,5-дигидропиразол-1-ил)ацетонитрил	19.603		6.437
D:A-Фриедоолеан-1-ен-3-он, 25,26-эпокси-	19.736		2.013

10 суретте және 5 кестеде көрсетілгендей, батпақты Иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстрактысының маңызды компоненттері - камфора және β-пинен екені анықталды.

Камфораның және β-пиненнің өзі екендігін хроматографиялық әдіспен анықтау нәтижесі 11, 12 суреттерде көрсетілген



Сурет 10 - Камфораның масспектрограммасы



Сурет 11 - β -пиненнің масспектрограммасы

Батпақты Иір тамырсабақтарының экстрактысындағы камфора және β -пиненнің сандық анықтауы

Сандық анықтауды газдық хроматографиялау әдісімен жүргіздік (ҚР МФ І, т. 1, 2.2.28).

Сыналатын ерітіндіні дайындау үшін 1.000 г экстракты сыйымдылығы 50 мл өлшеу колбасына салдық, 95 % спиртке еріттік, осы ерітінді көлемін белгіге дейін жеткіздік және араластырдық.

Алынған ерітінді мен салыстыратын 1, 2 және 3 ерітінділерден 1,5 мкл-ден алып газды хроматографта хроматографияладық, жалынды иондаушы

детекторы бар сынаманы автоматты енгізетін құрылғымен жабдықталған, әр ерітіндіден 5 хроматограмма алдық және келесі шарттарда жүргіздік:

- капиллярлы кварцты колонка, өлшемі 50 м x 0,32 мм, қозғалмайтын фаза – FFAP, қабат қалыңдығы 1 мкм, «Хроматографиялау жүйесінің жарамдылығын тексеру» тестін қанағаттандырады;

- колонка температурасы 40 °С-ден (ұсталу уақыты 3 минут) 230 °С-ге дейін (ұсталу уақыты 10 минут) 25 °С/мин жылдамдықпен;

- инжектор температурасы – 230 °С;

- детектор температурасы – 270 °С;

- газ-тасымалдағыш жылдамдығы (сутегі немесе гелий) – 2.0 мл/мин.

Препараттағы камфора мөлшері (X) пайыз түрінде, келесі формуламен есептеледі:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100} \quad (6)$$

бұнда:

S_1 – сыналатын ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған камфора шыңының ауданының орташа мәні;

S_0 – салыстырушы ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған камфора шыңының ауданының орташа мәні;

m_0 – камфораның стандартты үлгісінің өлшенді массасы, грамм түрінде;

m – экстракт өлшендісінің массасы, грамм түрінде;

P – СУ камфора мөлшері, пайыз түрінде.

Алынған экстракттағы камфораның сандық анықтау нәтижесі 6 кестеде және орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы 7 кестеде көрсетілген

Кесте 6 - Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы камфораның сандық анықтау нәтижесі

№	Өлшем салмағы, г	Шың ауданының орташа мәні, S_1	Камфораның мәні, %
1	1.0007	3533.81	2.57
2	1.0003	3417.11	2.49
3	0.9994	3222.08	2.35
4	1.0011	3241.29	2.36
5	0.9986	3575.69	2.61
6	1.0008	3350.26	2.44
Ескерту - $S_0=685.96$			

Кесте 7 - Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы камфораның сандық анықтаудағы орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған камфора, %	$X_{\text{орт.}}$, %	S^2	S	P, %	t(p,v)	$\Delta X_{\text{орт.}}$	$E_{\text{орт.}}$, %
2.57	2.47	0.0115	0.1071	95	2.57	0.0459	1.86
2.49							
2.35							
2.36							
2.61							
2.44							

Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы β -пиненнің сандық анықтау нәтижелері 8 кестеде және орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы 9 кестеде көрсетілген

Кесте 8 - Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы β -пиненнің сандық анықтау нәтижелері

№	Өлшем салмағы, г	Пик ауданының орташа мәні, S_1	β -пиненнің мәні, %
1	1.0007	108.85	2.45
2	1.0003	105.94	2.38
3	0.9994	96.11	2.16
4	1.0011	113.80	2.56
5	0.9986	102.60	2.31
6	1.0008	110.84	2.49
Ескерту - $S_0=22.24$			

Кесте 9 - Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы β -пиненнің сандық анықтаудағы орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған β -пиненнің, %	$X_{\text{орт.}}$, %	S^2	S	P, %	t(p,v)	$\Delta X_{\text{орт.}}$	$E_{\text{орт.}}$, %
2.45	2.39	0.0204	0.1427	95	2.57	0.0612	2.56
2.38							
2.16							
2.56							
2.31							
2.49							

Сонымен, батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысының негізгі құрам бөлігі камфора және β -пинен екені анықталды және осы компоненттер бойынша экстрактты идентификациялау қабылданды және

батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының құрамындағы камфораның және β-пиненнің сандық анықтау нәтижелерінде 1 г экстракттағы C₁₆H₁₆O (камфора) мөлшері 2.47 %-дан кем болмау керек және C₁₀H₁₆ (β-пинен) мөлшері 2.39 % -дан кем болмау керек деп қабылданды.

Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының сапасын бағалауды төмендегі көрсеткіштер бойынша жүргіздік [111].

Сипаттамасы. Май тәрізді қою масса, ашық қоңыр түстен қара қоңыр түске дейін, өзіне тән, жағымды иіс бар, ащы дәмі бар. Гигроскопиялы (ҚР МФ, 2 т., «Экстракттар» жалпы бap).

Идентификациясы. Сынақты газды хроматография әдісімен жүргіздік.

ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12, 1 әдіс.

Камфора. Сыналатын ерітінді хроматограммасында ұсталу уақыты бар зат шыңы салыстыру ерітінді хроматограммасындағы камфораның ұсталу шыңына сәйкес болу керек

β-пинен. Сыналатын ерітінді хроматограммасында ұсталу уақыты бар зат шыңы салыстыру ерітінді хроматограммасындағы β-пиненнің ұсталу шыңына сәйкес болу керек.

Ауыр металдар. ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, А әдісі. 0.01 % (100 ppm) көп емес.

Бөгде қоспалар. Сынақты сұйық хроматография әдісімен жүргіздік.

ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29.

0.100 г экстрактты 2 мл метанолда Р ерітеді, сыйымдылығы 5 мл өлшеуіш колбаға салады, ерітінді көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізеді, араластырады және ПОР 16 шыны сүзгі арқылы сүзеді. Алынған сүзінді – сыналатын ерітінді.

Сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндісін 5 мкл-ден сұйық хроматографта УК-детектормен хроматографиялайды, әр ерітіндіге 6 хроматограмма ала отырып, келесі шарттармен орындайды:

- 50 x 4.0 мм өлшемді колонканы октилсиликагель (L1) фазалы сорбент толтырылып, бөлшектер өлшемі X Terra MS C 18 (Waters), немесе соған ұқсас;
- қозғалмалы фаза А: 0.005 М аммоний формиатының судағы Р ерітіндісі, кез-келген ыңғайлы әдіспен газсыздандырылған;

- қозғалмалы фаза В: 0.005 М аммоний формиатының ацетонитрил қоспасымен ерітіндісі хроматографиялау үшін Р1 - су Р (90 : 10), кез-келген әдіспен газсыздандырылған;

- элюирлеу режимі – изократикалық;

- А қозғалмалы фазаның В қозғалмайтын фазаға қатынасы (50 : 50);

- қозғалмалы фазаның жылдамдығы – 1,0 мл/мин;

- колонка термостатының температурасы – 30 °С;

- детектор – масс-спектрометр (Agilent 6420 Triple Quad);

- детекторды жөндеу: иондау түрі – негативті, электроспрей (-ESI);

- өлшеу режимі: массасы 209 а.е. иондарды жинақтау;

- фрагментатордағы кернеу 100 В;

- азота температурасы – 350 °С;

- азот шығыны – 10 мл/мин;

- небулайзерге түсетін қысым – 35 PSI;

- капиллярға түсетін қысым – 4 кВ.

Колонканың көлеміне тең ұсталу уақытының шыңы жүйелі деп саналады. Азаронның препараттағы мөлшері пайыз түрінде келесі формуламен есептелінеді:

$$X = \frac{S_i \cdot 0.5}{S_o} \quad (7)$$

бұнда:

S_o – салыстырушы ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған азаронның шыңдарының аумағының орташа мәні;

S_i – сыналатын ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған азаронның шыңдарының аумағының орташа мәні;

Азарон мөлшері 0.5 %-дан артпау керек.

Микробиологиялық тазалығы. ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13

Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3B категория талаптарына сәйкес болуы тиіс.

1 г экстракта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны бактериялар саны 10^4 және саңырауқұлақтар 10^2 көп болмауы тиіс.

1 г препаратта *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, 10 г – *Salmonella* артық болуы рұқсат етілмейді. 1 г препаратта *Escherichia coli* болуы рұқсат етілмейді.

Камфора мен β -пиненді сандық анықтау. Сынаманы газ хроматографиялау әдісімен жүргіздік. (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

1.000 г экстрактты сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш қолбаға салдық, 95 % спиртке *P* ерітеді, осы спиртпен ерітінді көлемін белгіге дейін жеткіздік және араластырдық, сыналатын ерітінді алынлы.

Алынған ерітінді мен салыстыру 1, 2 және 3 ерітінділерден 1,5 мкл-ден алып газды хроматографта хроматографияладық, жалынды иондаушы детекторы бар сынаманы автоматты енгізетін құрылғымен жабдықталған, әр ерітіндіден 5 хроматограмма алдық, хроматография келесі шарттармен жүргізілді:

- капиллярлы кварцты колонка, өлшемі 50 м x 0.32 мм, қозғалмайтын фаза – FFAP, қабат қалыңдығы 1 мкм, «Хроматографиялау жүйесінің арамдылығын тексеру» тестін қанағаттандырады.

- колонка температурасы 40 °С-ден (ұсталу уақыты 3 минут) 230 °С-ге дейін (ұсталу уақыты 10 минут) 25 °С/мин жылдамдықпен.

- инжектор температурасы – 230 °С,

- детектор температурасы – 270 °С

- газ-тасымалдағыш жылдамдығы (сутегі немесе гелий) – 2,0 мл/мин

Препараттағы камфора мөлшері (X) пайыз түрінде, келесі формуламен есептеледі:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100} \quad (8)$$

бұнда:

S_1 – сыналатын ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған камфора шыңының аумағының орташа мәні;

S_0 – салыстырушы ерітінді хроматограммасынан есептеп алынған камфора шыңының аумағының орташа мәні;

m_0 – камфораның немесе β -пиненнің СҮ өлшенді массасы, грамм түрінде;

m – экстракт өлшендісінің массасы, г түрінде;

P – СҮ камфора немесе β -пинен мөлшері, % түрінде.

1 г экстрактағы $C_{16}H_{16}O$ (камфора) мөлшері 2.47 %-дан кем болмау керек.

1 г экстрактағы $C_{10}H_{16}$ (β -пинен) мөлшері 2.39 %-дан кем болмау керек.

Сыналатын ерітінді хроматограммасында ұсталу уақыты бар зат шыңы салыстырушы ерітінді хроматограммасындағы терпен шыңының ұсталу уақытына сәйкес болуы керек.

Эфир майын сандық анықтау. (ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12) сәйкес жүргіздік.

Эфир майын анықтау үшін құрылғы қолданылды. (ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12). Ұсақталған шикізаттың көмірқышқылды қою экстрактысының 10 г өлшендісін сиымдылығы 1000 мл болатын кең мойынды колбаға салдық, 300 мл су P құйып, резеңкелі тығынмен жаптық, кері мұздатқышпен жалғадық. Пробиркаға астынан металл ілмектер бекіттік, оған жұқа сыммен градуирленген қабылдағышты іліп қойдық, мұздатқыш соңы қабылдағыштың үстінен тұратындай орнаттық. Қабылдағыш колба мойнына еркін орналасуы тиіс, қабырғасына тимей, су деңгейінен кем дегенде 50 мм болатындай. Қабылдағыштың градуирленген бөлік мөлшері 0.025 мл.

Колбаны қыздырып, жеке бапта көрсетілгендей уақыт бойы қайнаттық.

Айдау біткен соң және құрылғы бөлме температурасына дейін суығаннан кейін қабылдағыштың градуирленген бөлігіндегі майдың көлемін өлшедік.

6-8 анықтаудан соң мұздатқыш пен градуирленген қабылдағышты алдымен ацетонмен P кейін сумен P жудық.

Эфир майының (X) пайыз түрінде мөлшері, абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде келесі формуламен өрнектелді:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)} \quad (9)$$

бұнда:

V — эфир майының көлемі, мл түрінде;

m — экстракт өлшендісінің массасы, г;

W - шикізатты құрғатқандағы салмағын жоғалтуы, % түрінде.

Эфир майының мөлшері 3.0 % кем болмау керек.

Орамдау. ССТ 64-2-71-80 бойынша *БВ-1000-63-ОС* немесе *БВ-2000-90-ОС түрдегі* шыны құтыларға 1 және 2 кг-нан. Құтылар жалпы көлемнен 3%-дан кем емес ауа кеңістігі болуы тиіс құтыларды бұрандалы 1.1 түрдегі пластмассалы қақпақшалармен бекітілді. ССТ 64-2-87-81 немесе *ТШ 64-2-269-*

782. Бойынша 1 түрдегі қойғышымен қамтамасыз етілді. Қақпағын және мойынын пергаментпен МемСТ 1341 бойынша тартылды. МемСт 6309 бойынша мақталықағазды жіппен тартылды және МемСТ 23683 бойынша парафин құйылды.

Құтыға МемСт 7625 бойынша қағаз этикетка жапсырылды. Әрбір құтыны МемСТ 8273 бойынша ораушы қағазбен оралды және МемСТ 7625 бойынша қағаз этикеткамен желімделді.

Топтық және тасымалдаушы ыдысы МемСТ 17768 бойынша сәйкес реттелді.

Безендіру. Этикетканың бекітілген макеті бойынша.

Тасымалдау. МемСТ 17768 сәйкес.

Сақталуы. Құрғақ, жарықтан қорғалған, 25 °С жоғары емес температурада сақтайды.

Жарамдылық мерзімі. 2 жыл.

Негізгі фармакологиялық әсері. Қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін зат.

Батпақты Иір тамырсабақтары экстрактысының сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы көрсеткіштер бойынша сапалық спецификация құрастырылды (10 кесте) [112].

Кесте 10 - Батпақты Иір тамырсабақтарының экстрактының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормасы	Сынау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Жақпа май тәрізді қою масса, ашық қоңыр түстен қара қоңыр түске дейін, өзіне тән исі бар, ащы дәмі бар.	Визуальды
Идентификациясы: -камфора	Сыналатын ерітінді хроматограммасында ұсталу уақыты бар зат шыңы салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы камфораның ұсталу шыңына 5.760 мин сәйкес болуы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
- β-пинен	Сыналатын ерітінді хроматограммасында ұсталу уақыты бар зат шыңы салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы β-пиненнің ұсталу шыңына 6.684 мин сәйкес болуы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
Ауыр металдар	0.01 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, А тәсілі

10 - кестенің жалғасы

1	2	3
Бөгде қоспалар: Азарон	0.5 % көп емес	ЖЭСХ ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29
Микробиологиялы қ тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3B <i>категория</i> талаптарына сәйкес болуы тиіс. 1 г экстракта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны 10 ⁴ бактерия және 10 ² саңырауқұлақ көп емес болуы тиіс. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , 10 г – <i>Salmonella</i> болуы рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Компоненттік құрамы: - камфора - β-пинен	1 г субстанцияда 2.47 % кем емес 1 г субстанцияда 2.39 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28 ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
Сандық анықтау: -эфир майы	3 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12, <i>Iadic</i>
Орамдау	МемСТ 5717-91 бойынша шыны құтыларға 1 және 2 кг-нан. Құтылар жалпы көлемнен 3 % -дан кем емес ауа кеңістігі болуы тиіс.	УАНҚ сәйкес
Безендіру	Бекітілген орам макетін қарау	УАНҚ сәйкес
Тасымалдау	МемСТ 17768-90Е сәйкес	Мем СТ 17768- 90Е
Сақтау	Ауа өткізбейтін ыдыстарда, жарықтан қорғалған 20 °С температурадан аспайтын жерде сақталады.	УАНҚ сәйкес
Жарамдылық мерзімі	2 жыл	УАНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін зат	

3.3 Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысының сапасын бағалау

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактының сапасын бағалауды сапалық көрсеткіштерін анықтау бойынша жүргіздік [113].

Сипаттамасы. Жақпа май тәрізді қою масса, ашық қоңыр түстен қара қоңыр түске дейін, өзіне тән исі бар, ащы дәмі бар. Гигроскопиялы (ҚР МФ, 2 т. «Экстракттар» жалпы бап).

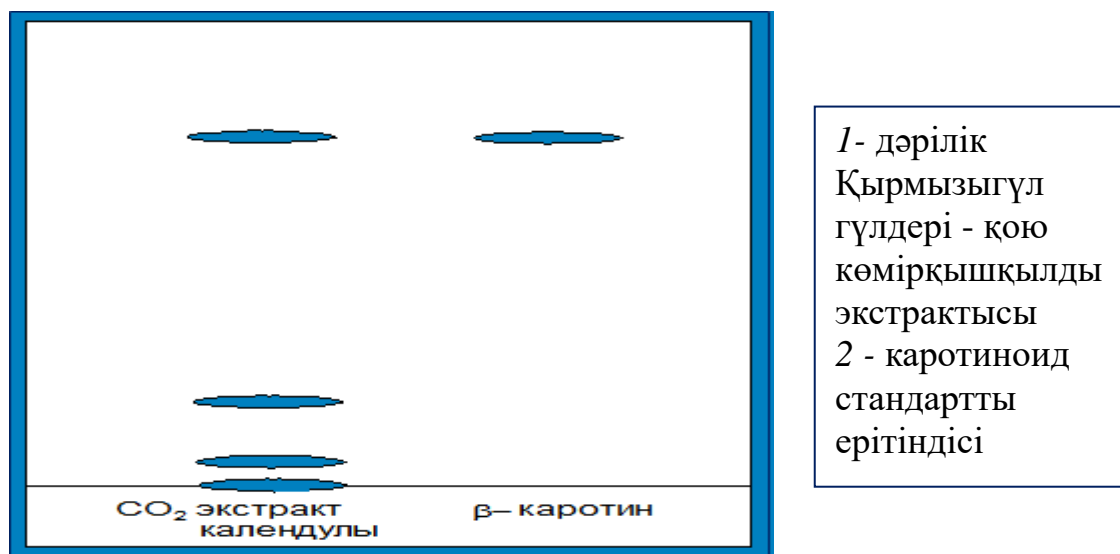
Идентификациясы. Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактының өзі екендігі β -каротин бойынша анықтадық. Анықтауды абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен ультракүлгін және көрінетін аймақта жүргіздік. Сандық талдауға арналған ерітіндінің адсорбциялық спектрі 350 нм-ден 500 нм-ге дейінгі диапазонда 401 нм толқын ұзындығын және 419 нм-ден 425 нм-ге дейін плато максимумын иелену керек. 401 нм толқын ұзындығы максимумында оптикалық тығыздық қатынасы 422 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздықта 1.00-ден 1.15-ке дейін болуы тиіс.

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысының өзі екендігі жұқақабатты хроматография әдісіменде анықтадық.

Сандық анықтауға дайындалған ерітіндіні сынама ерітінді ретінде қолданыдық.

ЖҚХ силикагель жағылған Сорбфил пластинасының старт сызығына зерттелетін ерітіндінің 10 мкл тамыздық. гексан Р – эфир Р (8 : 2) еріткіштер қоспасы бар камераға салдық, белгілі әдіспен хроматографияладық. Пластина еріткіш жойылғанша ауада кептіреді.

Пластинаны фосфорлымолибден қышқылының этанолдағы Р 10 % ерітіндісімен өңдедік, кептіргіш шкафта 60-80 °С температурада 5 мин бойы қыздырдық, көрінетін жарықта қарадық. Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында сары-жасыл тұста көк түсті 3 жолақ R_f 0.065; R_f 0.185; R_f 0.793 көрінеді, старт сызығында да жолақтар байқалды (сурет 12).



Сурет 12 - Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактының құрамындағы каротиноидтың ЖҚХ хроматограмма

Ауыр металдар. ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, *A тәсілі бойынша анықтадық.*

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактын күйдіру жасағаннан соң қалған қалдықты (сульфат күлі) қыздыра отырып 615 г/л аммоний ацетатының 5 мл-нде еріттік. Алынған ерітіндіні күлсіз сүзгі қағазымен 100 мл өлшеуіш колбаға сүздік, 5 мл сумен Р жуып, фильтрат көлемін белгіге дейін сумен Р жеткіздік (сыналатын ерітінді).

12 мл зерттелетін сынама ерітінді ауыр металдарға арналған тестен А әдісімен өткіздік (сыналатын ерітінді).

Салыстыру ерітіндісі (эталон). Қорғасынның (1 ppm) Р эталонды ерітіндісінің 10 мл және сынама ерітіндінің 2 мл араластырылды. 10 мл су Р және 2 мл сыналатын ерітінді араластырылды.

Әрбір ерітіндіге 2 мл фосфорлыбуферлі *H 3.5* ерітіндінің 2 мл қостық және араластырылды. Алынған қоспаны 1.2 мл тиоацетамидті реактиві бар Р пробиркаға құйып, тезарада араластырдық. 2 минуттан соң тестіледік. Сыналатын ерітіндінің қоңыр түсі салыстыру ерітіндісінің түсінен қарқынды болмау керек.

Сыналатын ерітінді түсі эталонды ерітінді түсінен артпауы тиіс. (0.01 % (100 ppm) көп емес).

Микробиологиялық тазалығы. ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13

Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, *3B категория* талаптарына сәйкес болуы тиіс.

1 г экстрактта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^4 бактерия және 10^2 саңырауқұлақ көп емес болуы тиіс.

1 г препаратта *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, 10 г – *Salmonella* артық болуы рұқсат етілмейді. 1 г препаратта *Escherichia coli* болуы рұқсат етілмейді.

Сандық мөлшерлерін анықтау. 0.2000 г талданатын дәрілік қырмызыгүл гүлдерінің CO_2 -экстрактысын сыйымдылығы 50.0 мл өлшеуіш колбаға салдық, 30 мл *гексан Р* ерітеді, сол еріткішпен ерітіндіні белгіге дейін жеткіздік және араластырдық.

Ерітіндіні ерімеген бөлшектері толық тұнғанша қалдырдық. Өлшеуіш колбаның дәл ортасынан пипеткамен ерітінді алып оптикалық тығыздығын анықтадық. Спектрофотометрде толқын ұзындығы 450 нм қабат қалыңдығы 10 мм кюветада жүргіздік.

Компенсациялық ерітінді ретінде *гексан Р* ерітіндісі қолданылды.

Параллельді түрде сол шарттармен калий дихроматы салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығын анықтадық. Стандартты ерітінді өлшегенде бақылау ерітіндісі ретінде тазартылған су *Р* алынады. Каротиноидтардың жинақты мөлшерін миллиграмм түрінде β -каротинге есептеп, 1 грамм дәрілік қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактындағы каротиноидтардың мөлшерін келесі формула бойынша анықтадық:

$$X = \frac{D_1 \cdot 50 \cdot 0.00208}{D_0 \cdot m}, \quad (10)$$

мұнда

X – 1 грамм CO_2 -экстрактта β -каротинге есептегенде каротиноидтардың жинақты мөлшері, мг;

D_1 – сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_0 – салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;

m_0 – дәрілік қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактының өлшенді массасы, мл түрінде;

0.00208 - калий дихромат салыстырушы ерітінді бояуына сәйкес ерітіндідегі β -каротин мөлшері, мг түрінде;

Дәрілік қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысында β -каротинге есептегенде каротиноидтардың мөлшері 0.35 мг/г кем болмауы тиіс.

Орамдалуы. ССТ 64-2-71-80 бойынша БВ-1000-63-ОС немесе БВ-2000-90-ОС түрдегі шыны құтыларға 1 немесе 2 кг-нан салынады. Құтыларды бұрандалы 1.1 түрдегі пластмассалы қақпақшалармен бекітеді. ССТ 64-2-87-81 немесе ТШ 64-2-269-782. Бойынша 1 түрдегі қойғышымен қамтамасыз етіледі. Қақпағын және мойынын пергаментпен МемСТ 1341 бойынша тартады. МемСТ 6309 бойынша мақталықағазды жіппен тартады және МемСТ 23683 бойынша парафин құяды.

Құтыға МемСТ 7625 бойынша қағаз этикетка жапсырады. Әрбір құтыны МемСТ 8273 бойынша ораушы қағазбен орайды және МемСТ 7625 бойынша қағаз этикеткамен желімдейді.

Топтық және тасымалдаушы ыдысы МемСТ 17768 бойынша сәйкес реттеледі.

Безендіру. Этикетканың бекітілген макеті бойынша.

Тасымалдау. МемСТ 17768 сәйкес.

Сақталуы. Құрғақ, жарықтан қорғалған, 25 °С жоғары емес температурада сақтайды.

Жарамдылық мерзімі. 2 жыл.

Негізгі фармакологиялық әсері. Қабынуға қарсы.

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысының сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы көрсеткіштер бойынша сапа спецификациясы құрастырылды (кесте 11).

Кесте 11 – Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Нормадан ауытқуы	Сынау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Жақпа май тәрізді қою масса, ашық қоңыр түстен қара қоңыр түске дейін, өзіне тән иісі бар, ащы дәмі бар.	Визуальды

11 – кестенің жалғасы

1	2	3
Ерігіштігі	95 % спиртте Р (1:10) және гександа Р жақсы ериді, аздап тұнба түзе отырып, күнбағыс майында ериді.	ҚР МФ I, т. 1, 1.4
Идентификациясы: - каротиноидтар	<p>Сандық талдауға арналған ерітіндінің адсорбциялық спектрі 350 нм-ден 500 нм-ге дейінгі диапазонда 401 нм толқын ұзындығын және 419 нм-ден 425 нм-ге дейін плато максимумын иелену керек. 401 нм толқын ұзындығы максимумында оптикалық тығыздық қатынасы 422 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздықта 1.00-ден 1.15-ке дейін болуы тиіс.</p> <p>Каротиноидтар жасыл-сары фонда көк жолақ түрінде көрінеді.</p>	<p>ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25, Абсорбциялық спектрофотометрия, ультракүлгін және көрінетін</p> <p>ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27, Жұқақабатты хроматография аймақта</p>
Ауыр металдар	0.01 % (100 ppm) көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, А тәсілі
Микробиологиялық тазалығы	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категория талаптарына сәйкес болуы тиіс.</p> <p>1 г экстракта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^4 бактерия және 10^2 саңырауқұлақ көп емес болуы тиіс.</p> <p>1 г препаратта <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, 10 г – <i>Salmonella</i> артық болуы рұқсат етілмейді.</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау: -каротиноидтардың мөлшері	0.35 мг/г аз емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25 Ультракүлгін және көрінетін аумақтағы абсорбциялық спектрофотометрия
Орамдау	МемСТ 5717-91 бойынша шыны құтыларға 1 және 2 кг-нан. Құтылар жалпы көлемнен 3%-дан кем емес ауа кеңістігі болуы тиіс.	УАНҚ-қа сәйкес
Безендіру Тасымалдау	<p>Құты этикеткасында мемлекеттік және орыс тілдерінде өндіруші елдің аты, дайындаушы мекеме, тауарлық белгі және мекен-жайы, субстанция аты, таза салмағы, сақтау шарттары, шығарылған күні және жарамдылық мерзімі көрсетіледі.</p> <p>ГОСТ 17768-90Е.</p>	УАНҚ-қа сәйкес ГОСТ 17768-90Е

11 – кестенің жалғасы

1	2	3
Сақтау	Ауа өткізбейтін ыдыстарда, жарықтан қорғалған 25 °С температурадан көп емес жерде сақталады.	УАНҚ-қа сәйкес
Жарамдылық мерзімі	2 жыл	УАНҚ-қа сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы	

4 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІНІҢ СО₂-ЭКСТРАКТТАРЫ НЕГІЗІНДЕ ЖАҢА ФИТОПРЕПАРАТТАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІН ЖАСАУ ЖӘНЕ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Қатты дәрілік қалыптарды жасағанда көмекші заттарды қажетті физика-химиялық, құрылымдық-механикалық, биофармацевтік және белгілі бір фармакодинамикалық, фармакокинетикалық көрсеткіштерге жетуді қамтамасыз ететін қасиеттерді беру үшін қолданады [114,115]. Көмекші заттардың сапасы мынадай талаптарға байланысты анықталады – дәрілік затпен, орау материалдарымен және технологиялық жабдықтармен химиялық және физика-химиялық әрекеттесуінің болмауы, технологиялық қасиеттердің тиімділігі мен кеңдігінің болуы, физикалық көрсеткіштердің тұрақты болуы, тиісті түрде биологиялық және химиялық таза болуы, өндірістік базаның болуы және арзан болуы [116].

Қатты дәрілік қалыптарды қолданғанда ең жоғары терапевтік тиімділікке қол жеткізу үшін көмекші заттарды таңдау өте маңызды, атап айтқанда, олар әсер ететін заттардың организмде сіңуіне, ағзаларға тарауына, терапевтік әсердің ұзақтығына әсер етеді [117 – 121].

Қатты дәрілік қалыптарды жасағанда медициналық қолдануға рұқсат етілген және нормативтік құжаттардың талаптарына сай көмекші заттарды қолдану керек [122].

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің СО₂-экстракттары негізінде жаңа фитопрепараттардың оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау мақсатымен біз өз зерттеулерімізде қазіргі заманда қолданылатын көмекші заттар мен заманауи технологияларды қолдандық.

4.1 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің СО₂-экстракттары негізінде түйіршіктердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау және сапасын бағалау

Фармацевтикалық өндірісте түйіршіктер дәрілік түр ретінде кеңінен қолданылады. Түйіршіктердің кең қолданылуы өзара кері әсер ететін ингредиенттерді біріктіру, дәрілік заттардың жағымсыз иісі мен дәмін бүркеу, қабықшалармен қаптау арқылы препараттың әсерін ұзарту, атмосфералық факторларды жағымсыз әсерінен қорғау мүмкіндіктеріне тікелей байланысты [123, 124].

Сонымен қатар олар жақсы ыдырағыштығы және биологиялық тиімділігінің жоғарылығымен сипатталады, жеңіл жұтылады. Түйіршіктердің мұндай қасиеті балалар тәжірибесінде қолданудың бірден-бір артықшылығы болып табылады [124, 125].

Түйіршіктер дайындау және оларды қабықшамен қаптау өндірісінде таблеткалауда қолданылатын үрдістер мен қосымша заттар қолданылады [126, 127].

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттар негізінде түйіршіктер дайындау

фармацевтикалық технологияның өзекті мәселесі болып табылады, өйткені, фармацевтикалық нарықта өсімдік шикізатынан алынған қабынуға қарсы, жөтелге қары және қақырық түсіретін түйіршіктердің номенклатурасы жеткіліксіз.

Осы мақсатта біздің зерттеулерімізде көмірқышқылды экстракция әдісімен батпақты Иір және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері экстракттарынан үйлестіріліп жасалынған түйіршіктер алу технологиясын жасау жоспарланды [128].

Қолданылатын дәрілік заттардың дозалары алдын-ала жүргізілген фармакологиялық зерттеулер нәтижесінде таңдап алынды.

Осыған байланысты батпақты Иір экстрактының бір реттік дозасы 0.025 г, дәрілік Қырмызыгүл экстрактының бір реттік дозасы 0.015 г болып таңдалды.

Түйіршіктің құрамын таңдау кезінде экстракттардың қабынуға қарсы әсерін жоғарылату және антиоксидант ретінде аскорбин қышқылы қолданылды, оның бір реттік дозасы ретінде оның төменгі деңгейдегі дозасы 0.003 г таңдалды, өйткені аскорбин қышқылы көмірқышқылды экстракттардың әсерімен қосылғанда, тиісті деңгейде терапевтік әсер көрсетеді деп жобаланды.

Көмекші заттар ретінде толықтырғыш зат болып қант опасы таңдалды. ҚР МФ талабы бойынша толықтырғыш заттардың мөлшері нормаланбайды, сондықтан қант опасын түйіршіктердің жағымды дәмін қамтамасыз ету үшін қажетті мөлшерде қостық. Түйіршіктердің құрамына дәм түзегіш зат ретінде лимон қышқылын жеткілікті мөлшерде қостық.

Сонымен түйіршіктердің бір реттік қабылдауға арналған мөлшерлері төмендегі жазылым бойынша құрастырылды.

Белсенді әсер ететін заттар:

Батпақты Иір тамырсабақтарының қою СО₂-экстракты 0.025

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою СО₂-экстракты 0.015

Аскорбин қышқылы 0.003

Көмекші заттар:

Қант опасы 3.000

Лимон қышқылы 0.003

Жалпы салмағы: 3.046 г

Лабораториялық зерттеулерге арналған тәжірибелік үлгілерді алу үшін дәрілік және қосымша заттардың мөлшерлерін түйіршіктердің 1 кг шағып есептедік.

Белсенді әсер ететін заттар:

Батпақты Иір тамырсабақтарының қою СО₂-экстракты 8.2

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою СО₂-экстракты 4.92

Аскорбин қышқылы 0.98

Көмекші заттар:

Қант опасы 984.89

Лимон қышқылы 0.98

Жалпы салмағы: 1000 г

8.2 г батпақты Иір тамырсабақтарының қою көмірқышқылды экстрактын және 4.92 г дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою көмірқышқылды

экстракттарын 96 % этил спиртінде ерітіп, араластырдық, 984.89 қант опасын қосып, мұқият араластырып, 79.84 г қант шырынын қосып, біркелкі ылғалды масса алынғанға дейін 10 мин бойы араластырдық. Ылғалды масса «F1-600» маркалы грануляторда лимон қышқылын қосып араластырып, түйіршіктелді, сонан соң 50 °С температурада кептіргіш шкафта 1.5 - 2 сағат бойына кептірілді. Алынған түйіршіктер диаметрі 3 мм елеуіштен өткізілді.

Кепкен түйіршіктерге аскорбин қышқылын қосып мұқият араластырдық.

Жасалған түйіршіктердің технологиялық көрсеткіштері - фракциялық құрамын, себілу тығыздығын, табиғи еңіс бұрышын, ылғалдылығын анықтау әдістері 2.2 «Зерттеу әдістері» бөлімінде келтірілген.

Түйіршіктердің сусымалылығы, төгілмелі тығыздығы, үйкелуге төзімділігі, ыдырағыштығы, ерігіштігі төмендегі әдістермен зерттелді.

Түйіршіктердің сусымалылығы, демек, ұнтақ тәрізді жүйенің өзінің ауырлық күшінің әсерінен ыдыстан төгілетін қабілеті бар. Материалдың төгілу жылдамдығы ВП-12А (МТЗО) вибрациялық қондырғысында анықталды.

Түйіршіктердің төгілмелі тығыздығын, демек, төгілген шашылған түйіршіктердің көлемін стандартты тығыздалуы бар белгілі көлем сиымдылығында түйіршіктерді шашу жолы арқылы анықтадық. Өлшеуді 645P-AK3 (МТЗО) аспабында жүргіздік. Зерттелініп отырған 5 г түйіршікті салмағы 0.001 г дәл мөлшерде өлшегіш цилиндрге төгіп, бұдан соң 20 секунд бойы шайқалды. Сосын түйіршіктермен толтырылған көлемі өлшенді.

Түйіршіктердің үйкелуге төзімділігі ең маңызды сипаттамасының бірі болып табылады. Түйіршіктің төзімділігін сандық бағалау үшін барабандық ұнтақтағыш 545P - AK-8 (ЖЗТО) қолданылды.

Түйіршіктер үшін маңызды биофармацевтикалық көрсеткіш ол оның ыдырағыштығы және қажетті аралық уақытта ерігіштік қабілеті болып табылады, себебі бұл көрсеткіштер ағзаға терапевтикалық әсер ету тиімділігімен байланысты. Түйіршіктердің ыдырағыштығы мен ерігіштігін анықтау ҚР МФ - ұсынылған әдістемелер талаптарына сәйкес жүргізілді.

Түйіршіктердің фракциялық құрамын зерттеу нәтижесінде оның құрамында ұсақ және ірі фракциялары 5 пайыздан аспады.

Түйіршіктердің үйкелуге төзімділігі де қойылатын талаптарға сай болды.

Түйіршіктер ыдырауы мен ерігіштігін зерттеу нәтижесінде ҚР МФ талаптары бойынша ыдырау - 15 минутты, ал ерігіштігі - 3 минутты құрады.

Батпақты иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктерінің құрамындағы әсер ететін заттардың сандық анықтауы бойынша зерттеулер жүргіздік. Компоненттердің сандық анықтауын 1 пакеттегі мөлшерін анықтау арқылы жүргіздік.

Бірінші кезекте біз батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының құрамындағы негізгі компоненттерінің сандық анықтауы бойынша зерттеулерді жүргіздік. Камфораны және β-пиненді сандық анықтауды газдық хроматографиялау әдісімен жүргіздік (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28). (3.2 бөлім)

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктерінің құрамындағы камфораны сандық анықтау.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі камфораның сандық анықтау нәтижесі 12 кестеде және орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы 13 кестеде көрсетілген.

Кесте 12 - Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктері құрамындағы камфораның сандық анықтау нәтижелері

№	Өлшем салмағы, г	Шың ауданының орташа мәні, S_1	Камфораның мөлшері, мкг
1	11.8807	26.24	50.21
2	11.8813	25.96	49.67
3	11.8786	25.58	48.95
4	11.8795	24.75	47.36
5	11.8788	26.71	51.11
6	11.8809	23.75	45.44
Ескерту - $S_0=1325.16$, $m_{орт} - 3.012$			

Кесте 13 - Орташа нәтижелердің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған камфора, мкг	$X_{орт.}$	S^2	S	P, %	$t(p,v)$	$\Delta X_{орт.}$	$E_{орт.}$ %
50.21	48.79	4.2932	2.0720	95	2.57	0.8879	1.82
49.67							
48.95							
47.36							
51.11							
45.44							

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктері құрамындағы β -пиненді сандық анықтау.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктері құрамындағы β -пиненнің сандық анықтау нәтижелері 14 кестеде және орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы 15 кестеде берілген.

Кесте 14 - Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктері құрамындағы β -пиненді сандық анықтау нәтижелері

№	Өлшем салмағы, г	Шың ауданының орташа мәні, S_1	β -пиненнің мөлшері, мкг
1	11.8807	2.64	46.11
2	11.8813	2.59	45.27
3	11.8786	2.76	48.15
4	11.8795	2.69	47.07
5	11.8788	2.53	44.17
6	11.8809	2.59	45.14
Ескерту - $S_0=145.38$, $m_{орт}= 3.012$			

Кесте 15 - Орташа нәтижелердің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған β -пинен, мкг	$X_{орт}$	S^2	S	P, %	t(p,v)	$\Delta X_{орт}$	$E_{орт}$, %
46.11	45.65	3.4226	1.8500	95	2.57	0.7927	1.74
45.27							
48.15							
47.07							
44.17							
45.14							

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі каротиноидтардың жиынтығын β -каротин бойынша сандық анықтау әдісін жасау.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі каротиноидтардың жиынтығын анықтауда алынған 25 мл гександы қабатты 100 мл сыйымдылықты бөлгіш түтікке салдық, 10 мл 70 % *P спирт* қостық, 2 мин бойы араластырдық, қабаттануға қойдық, спиртті қабатын бөліп алдық, ал гександы экстракты 3 г *P сусыз натрий сульфаты* салынған 50.0 мл сыйымдылықты өлшеуіш колбаға қағаз фильтрі арқылы филтрледік. Бөлгіш түтікті 10 мл *гексанмен P* шайдық, фильтрді де осы гексанмен жудық және осы ерітіндімен белгіге дейін жеткіздік. Алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығын 450 нм толқынды ұзындығында спектрофотометрде өлшедік, бақылау ерітіндісі ретінде *гександы P* қолдандық. Сонымен қатар калий дихроматының стандартты ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшедік. β -каротин қайта есептеудегі каротиноидтардың жиынтығының санын микрограммда келесі формула арқылы есептедік:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot K \cdot 1000}{D_0 \cdot n}; \quad (11)$$

Мұндағы:

X – каротиноидтардың жиынтығының саны

D₁ – сыналғып отырған ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – калий дихроматының салыстырмалы ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;

n – анықтау үшін алынған түйіршіктердің пакеттерінің саны;

V – гександы ерітіндінің көлемі, мл;

K – 0.00208 – калий дихроматымен салыстырғандағы боялған ерітіндімен сәйкес боялған β-каротиннің ерітіндідегі мг жиынтығы.

β-каротиннің орташа салмағын қайта есептегенде каротиноидтар қосындысының құрамы $8 \cdot 10^{-4}$ мг кем болмауы керек.

$$X = \frac{D_1 \cdot 25 \cdot 0.00208 \cdot b}{D_0 \cdot m}, \quad (12)$$

Мұндағы,

X - каротиноидтардың жиынтығы;

D₁ - зерттелетін ерітінді оптикалық тығыздығы;

D₀ – калий дихроматының салыстыру ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;

0.00208 – калий дихроматының салыстыру ерітіндісіне сәйкес келетін, ерітіндідегі β-каротин, мг.

b - пакеттердің орташа салмағы, г.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі каротиноидтардың жиынтығын β-каротин бойынша сандық анықтау нәтижелері 16 кестеде және орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы 17 кестеде берілген.

Кесте 16 - Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі каротиноидтардың жиынтығын β-каротин бойынша сандық анықтау нәтижелері

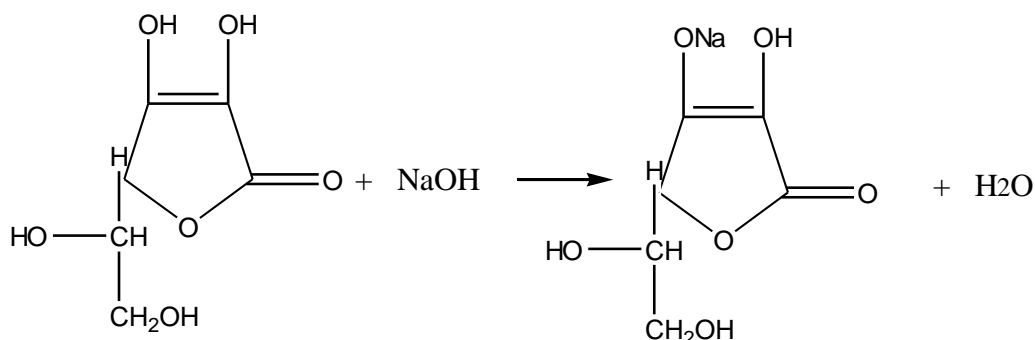
№	Оптикалық тығыздық, A	Каротиноидтарды қайта санағандағы β-каротиннің жиынтығы, мкг/пакет
1	0.254	0.791
2	0.251	0.782
3	0.249	0.775
4	0.260	0.809
5	0.245	0.765
6	0.261	0.812
Ескерту - A _{opt} = 0.509		

Кесте 17 - Орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы, n = 6

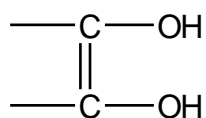
Табылған β-каротин, мкг	X _{орт.} , мкг	S ²	S	P, %	t(p,f)	ΔX _{ср.}	E _{орт.} , %
0.791	0.789	3.51×10 ⁻⁴	0.0187	95	2.57	0.01966	1.017
0.782							
0.775							
0.809							
0.765							
0.812							

17 кестеде берілген анықтамалардан каротиноидтар жиынтығына қайта есептеме жүргізгенде, бір пакет құрамында β-каротин 0.789 мкг құрайтынын көруге болады.

Әдебиеттік көздерден белгілі, аскорбин қышқылы - γ-Лактон-2,3-дегидро-L-гулонды қышқылы – ақ кристаллды, P суда жақсы еритін зат. Аскорбин қышқылының эндиолды топтағы сулы молекулалары жылжымалы, оның қышқылдық құрамына септігі тиеді. Аскорбин қышқылы негізбен өзара байланысқан кезде өзін бір негізді қышқыл ретінде көрсетеді [129]. Қышқылды сипаттамасы гидроксил тобының 3 жағдайында бар (pK_{a,3} = 4.2):



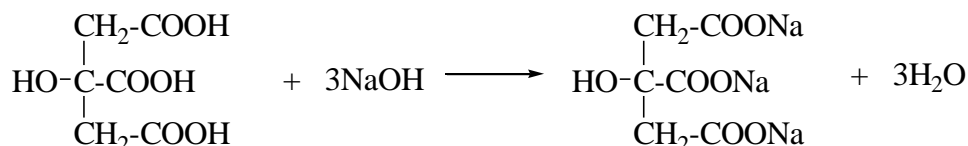
Аскорбин қышқылының молекулаларының орналасуының ерекше сипаттарының бірі тұрақты эндиолды топталудың (редуктонның) бар болуы болып келеді.



Бұл топталудың болғаны аскорбин қышқылына тұрақтандыратын құрамды күшті береді, сол себепті сандық анықтауды әр түрлі редоксметриялық әдістерімен жүргізуге қабілетті. Аскорбин қышқылы күшті тұрақтандырғыш

болып келетіні соншалықты, тікелей йодометриялық титрлеу әдісімен анықталады, сол уақытта батпақты Иір тамырсабақтарының және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің критикалық нүктеге дейінгі көмірқышқылды экстракттарының липофильді компоненттері суда ерімейді, ал сахароза мен лимон қышқылы мұндай жағдайда йодпен әрекеттеспейді.

Лимон қышқылы ақ кристалды ұнтақ немесе түссіз кристалды болады; *P* суда өте жеңіл ериді. Лимон қышқылы карбон қышқылдарының құрамын көрсетеді; үш қатар тұз түзеді. Сулы ортада индикатор ретінде фенолфталеинді қолданғанда ол үшнегізді қышқыл сияқты титрленеді [130]:



Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі аскорбин қышқылын анықтау әдісін жасау.

Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29 бен 2.2.46 талаптарына сәйкес сұйық хроматография әдісімен жүргізілді. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктері ұнтағының 0.1000 г өлшемін сыйымдылығы 100.0 мл өлшеу колбасына салып, 0.5 мл *1 M* хлорсутек қышқылын қосып, 1 мин ультрадыбыспен өңдедік. Ерітінді көлемін қажетті мөлшерге дейін су құю арқылы жеткізіп араластырдық. Ерітіндіні 0.45 мкм шприцтік тефлон сүзгісі арқылы сүзіп алдық (*зерттелетін ерітінді*).

10 мкл алынған ерітінді мен салыстыру ерітіндісін кезекпен УФ-детекторы бар сұйық хроматографта, келесі шарттарды орындай отырып, хроматографияладық:

- бағана өлшемі 250 x 4.6 мм, октадецилсиликагель фазалы сорбентпен толтырылды, түйіршіктелуі 5 мкм (Symmetry C18, Waters);
- қозғаушы фаза: алдын-ала кез келген ыңғайлы тәсілмен дегаздалған фосфатты буфер ерітіндісі рН 2.6;
- детектрлеу толқынының ұзындығы – 220 нм;
- ағын жылдамдығы – 1.0 мл/мин
- бағана термостатының температурасы – 30 °С.

1 пакеттің құрамындағы аскорбин қышқылын (X) миллиграммен, мына формуламен анықтадық:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100}, \quad (13)$$

Мұндағы,

S_1 – зерттелетін ерітінді хроматограммасынан алынған, аскорбин қышқылының шыңдарының ауданының орташа мәні;

S_0 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасынан алынған аскорбин қышқылы шыңдарының ауданының орташа мәні;

m_0 – аскорбин қышқылының СҮ өлшемінің салмағы, г;

b – пакеттердің орташа массасы, г;

m_1 – зерттелетін ерітінді өлшемінің массасы, г;

P – аскорбин қышқылының аскорбин қышқылы СҮ құрамы, %

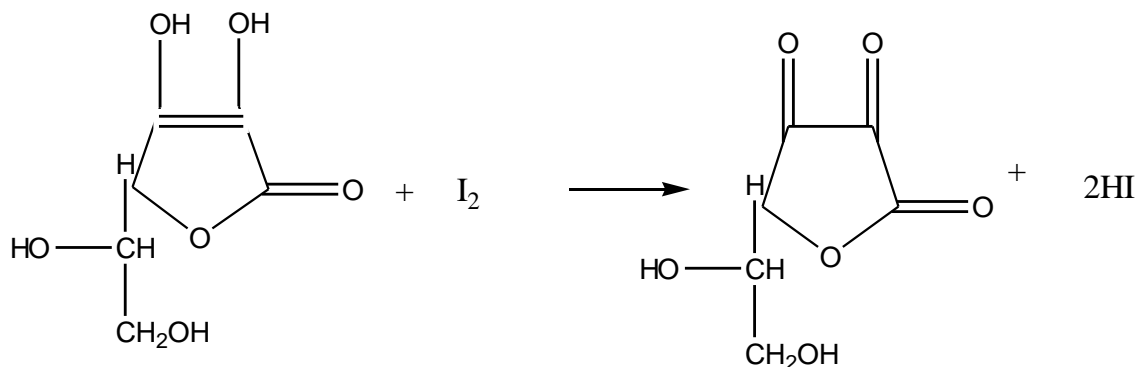
Зерттеу нәтижесінде Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктерінің 1 пакет құрамындағы аскорбин қышқылы 0.0027-ден 0.0033г дейін болуы керек деп қабылдадық.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктерінің құрамындағы лимон және аскорбин қышқылының жиынтығын сандық анықтау бойынша зерттеулер.

250 мл сыйымдылықтағы бөлгіш түтікке 25 мл *гександы P* салдық, үстінен Батпақты иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктерінің 7 пакетін салдық, 150 мл суды, 3 мин мұқият араластырып, қабаттануға қойдық және сулы қабатын 500 мл сыйымдылықты титрлейтін колбаға бөлдік. Бөлгіш түтікке тағы 30 мл суды қостық, араластырдық, қабаттануға қойдық және сулы қабатын сол титрлейтін колбаға бөліп салдық. *Гександы P* экстракты 70 % *этил спиртімен* жудық және аскорбин және лимон қышқылдарының жиынтығын анықтау үшін қолдандық.

Титрлейтін колбаға 1 мл фенолфталеин ерітіндісін қостық және мұқият араластыру арқылы лимон және аскорбин қышқылдарының жиынтығын 0.1 М натрий гидроксидінің ерітіндісімен қызғылт түске боялғанша титрледік.

Титрленген сұйықтыққа, алкаиметриялық титрлеу әдісі арқылы анықтау кезінде алынған қышқылдардың жиынтығына 2-3 мл крахмал ерітіндісін қостық және микробюреткадан анықталатын ерітіндіні титрледік. Бірінші тамшы йод ерітіндісін реакциялық ортада йодсутек қышқылының пайда болуына алып келеді, нәтижесінде фенолфталеин ерітіндісі түссізденеді және ары қарай титрлеуді көк-күлгін түске дейін боялғанша жүргіздік:



Аскорбин қышқылының сандық мөлшерін мына формула бойынша анықтадық:

$$X_{Mg_{аск}} = \frac{V \cdot K \cdot T}{n}, \quad (14)$$

Мұндағы,

V – титрлеуге жұмсалған титранттың көлемі, мл;

K – жөндеу коэффициенті;

T – анықталатын зат арқылы титрленген ерітінді титр, г/мл;

n – түйіршіктердің пакеттерінің саны.

Лимон қышқылының санын мына формула бойынша анықтадық, мг/пакет:

$$X = \frac{(V_{NaOH} \cdot K_{NaOH} - \frac{1}{2} V_{J_2} \cdot K_{J_2}) \cdot T_{лим-к-мы/NaOH}}{n} \quad (15)$$

Мұндағы,

V_{NaOH} – қышқыл жиынтығын титрлеуге кеткен титрант көлемі, мл;

K_{NaOH} және K_{J_2} – жөндеу коэффициенті;

T – анықталған зат арқылы титрленген ерітінді титр, г/мл;

n – түйіршіктердің пакеттердің саны.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі аскорбин қышқылының және лимон қышқылының сандық анықтауда алынған нәтижелері 18 кестеде, аскорбин қышқылын сандық анықтаудың орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы 19 кестеде және лимон қышқылын сандық анықтаудың орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы 20 кестеде берілген.

Кесте 18 - Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының түйіршіктеріндегі аскорбин қышқылының және лимон қышқылының сандық анықтау нәтижелері

№ п/п	V_{NaOH}	V_{J_2}	Аскорбин қышқылының мөлшері, мг	Лимон қышқылының мөлшері, мг
1	4.23	2.39	2.98	3.03
2	4.16	2.35	2.93	2.98
3	4.22	2.42	3.02	3.01
4	4.12	2.39	2.98	2.92
5	4.18	2.44	3.05	2.96
6	4.27	2.41	3.04	3.06

Кесте 19 – Аскорбин қышқылын сандық анықтаудың орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Аскорбин қышқылының табылғаны, мг	$X_{\text{орт.}}$, мг	S^2	S	P, %	$t(P, \nu)$	$\Delta X_{\text{орт.}}$	ε , %
2.98	2.995	0.0017	0.0414	95	2.5706	0.0434	1.45
2.93							
3.02							
2.98							
3.05							
3.04							

Кесте 20 - Лимон қышқылын сандық анықтаудың орташа нәтижелерінің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Лимон қышқылының табылғаны, мг	$X_{\text{орт.}}$, мг	S^2	S	P, %	$t(P, \nu)$	$\Delta X_{\text{орт.}}$	ε , %
3.03	2.993	0.0025	0.0505	95	2.5706	0.0216	1.77
2.98							
3.01							
2.92							
2.96							
3.06							

Сонымен, батпақты Иір және дәрілік Қырмызыгүл көмірқышқылды экстракттары негізінде дайындалған түйіршіктердің сапалық көрсеткіштері ҚР МФ талаптарына сәйкес екендігі анықталды.

Жүргізілген зерттеулердің негізінде түйіршіктердің құрамының оңтайлы екендігі дәлелденді және түйіршіктер түрінде жасалған фитопрепаратқа «ЗЕРП-АК БРОНХО» деген шартты атау берілді.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктер өндірісінің технологиялық және құрал-жабдық сызбасы 13, 14 суреттерде көрсетілген.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктер өндірісінің технологиясының мазмұны

1 саты. Шикізатты дайындау. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарын, аскорбин қышқылын, лимон қышқылын және қант опасын аналитикалық таразыда (КП 1) өлшедік. Аскорбин қышқылын, лимон қышқылын және қант

опасын виброелеуіш (ГФ3) арқылы еледік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* компоненттер салмағы, бөлшектерінің өлшемі.

2 саты. Экстракттардың спиртті ерітіндісін дайындау. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарын және 96 % этил спиртіні реакторға (Р 5) салып, экстракттарды еріттік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* араластыру уақыты, айн/мин саны, еру толықтығы.

3 саты. Қант шырынын дайындау. Тазартылған су мен қантты реакторға (Р 5) салып, қант ерігенше араластырдық, одан кейін қант ерітіндісін қайнатып, тиісті консистенцияға жеткіздік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* температура, араластыру уақыты, айн/ мин саны, еру және қойылу толықтығы.

4 саты. Ылғалды массаның дайындау. Батпақты иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының спирттік ерітіндісін, қант ұнтағын, қант шырынын қалақты араластырғышқа (ГФ 6) салып, біркелкі ылғалды масса болғанша араластырдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* араластыру кезеңдері, араластыру уақыты, айн/ мин саны

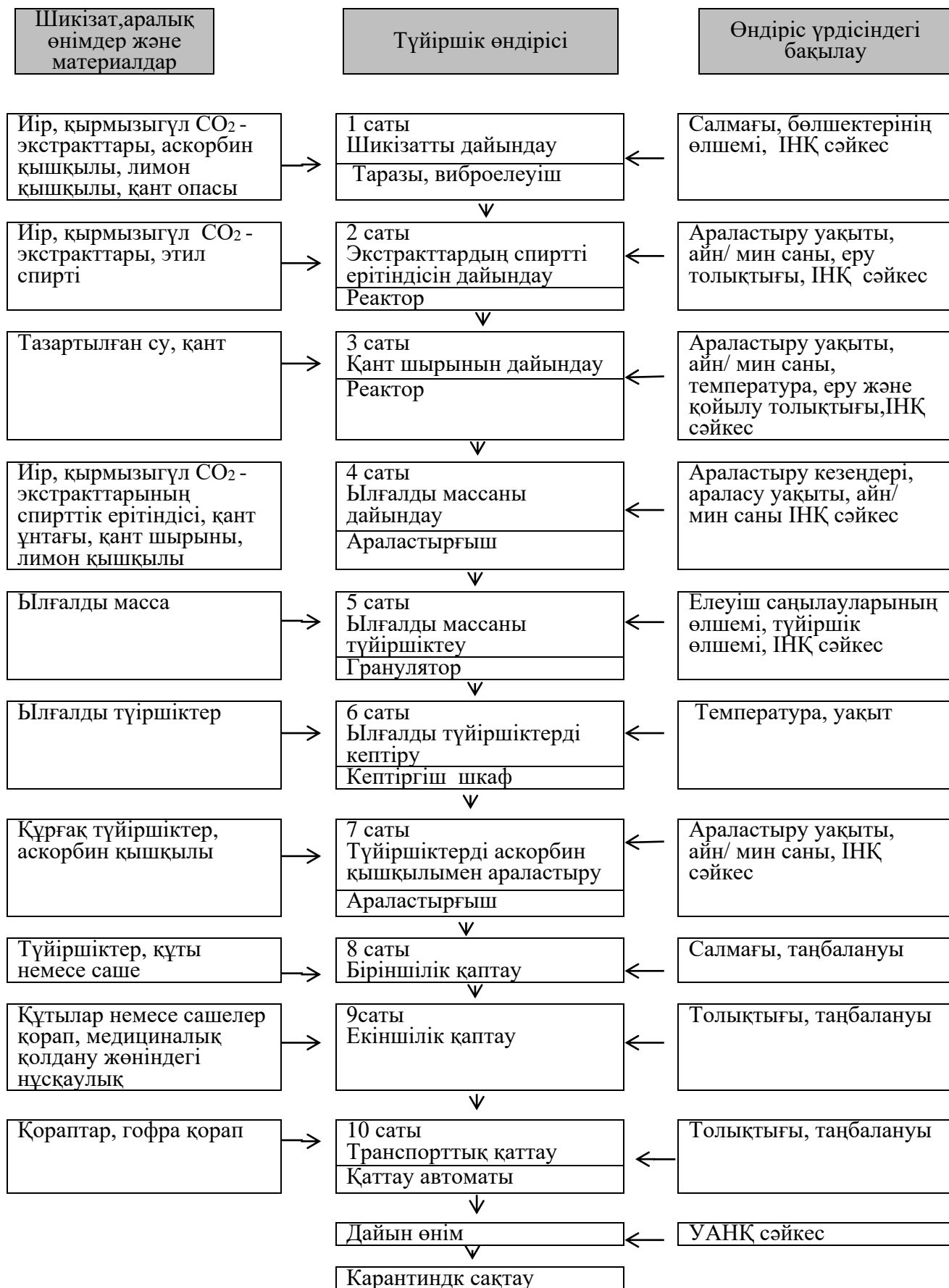
5 саты. Ылғалды массаны түйіршіктеу. Ылғалды массаны грануляторға (ГФ 8) салып, түйіршіктедік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* елеуіш саңылауларының өлшемі, түйіршік өлшемі.

6 саты. Ылғалды түйіршіктерді кептіру. Ылғалды түйіршіктерді кептіргіш шкафқа (СШ 10) салып, кептірдік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* температура, уақыт.

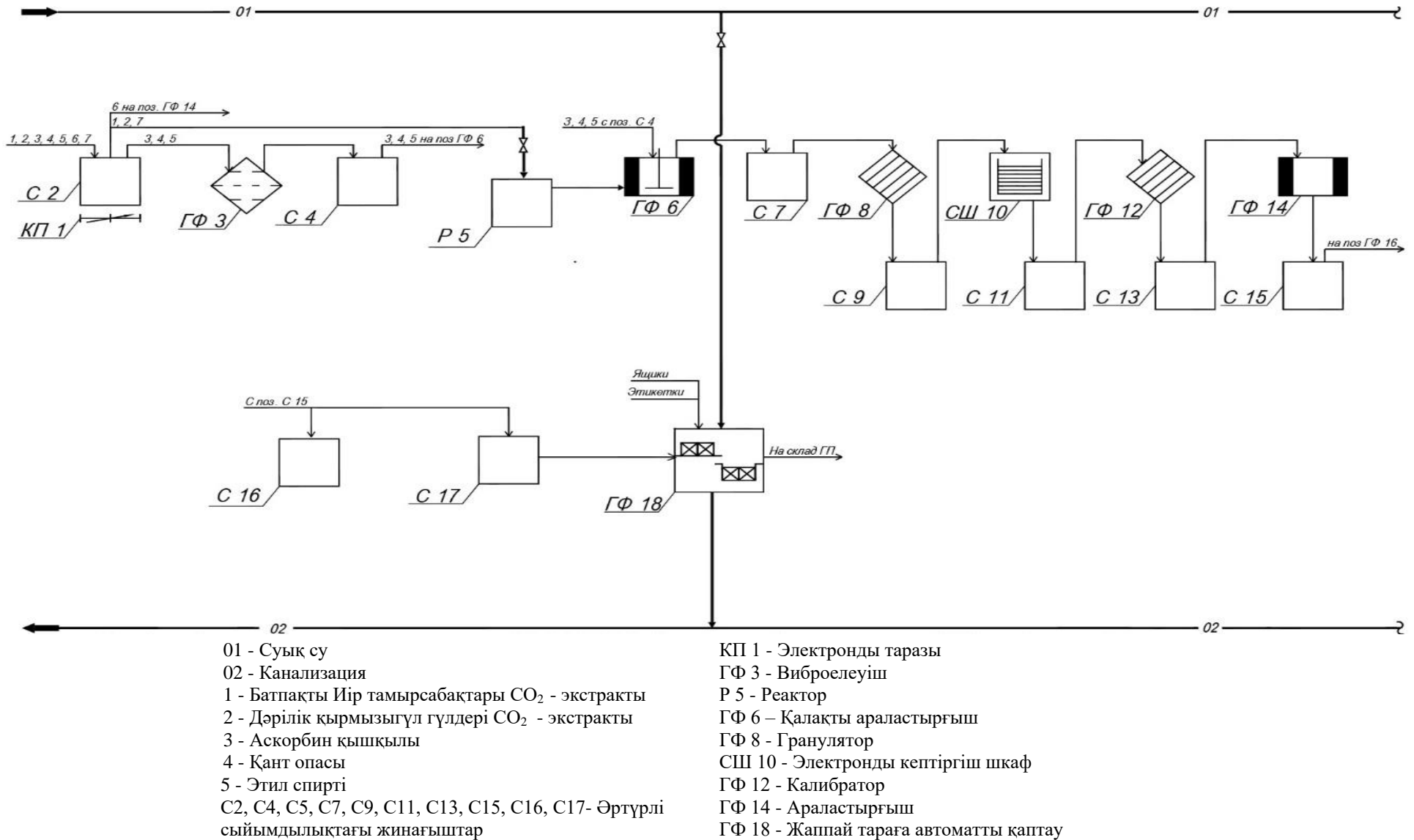
7 саты. Түйіршіктерді аскорбин қышқылымен араластыру. Құрғақ түйіршіктер мен аскорбин қышқылын араластырғышқа (ГФ 14) салып, араластырдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* араластыру уақыты, айн/ мин саны.

8 саты. Біріншілік қаптау. Түйіршіктерді құтыға немесе сашеге салдық. Құтылар мен сашелерді таңбаладық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* Құтылардағы немесе сашелердегі түйіршіктердің салмағы. Құтылардың немесе сашелердің таңбалануы.

9 саты. Екіншілік қаптау. Құтылар немесе сашелерді, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды таңбаланған қораптарға салдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* толықтығы, таңбалануы.



Сурет 13 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктер өндірісінің технологиялық сызбасы



Сурет 14 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктер өндірісінің құрал-жабдық сызбасы

10 саты: Транспорттық қаттау. Транспорттық жәшік – гофра қорапқа екіншілік қаптау – қораптарды автоматпен (ГФ 18) қаттадық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* жәшіктегі қораптардың саны, таңбалаудың дұрыстығы.

Дайын өнімді карантиндік сақтау қоймасына жібердік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктердің сапасын бағалау (УАНҚ)

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің сапасын бағалау

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің сапасын бағалау ҚР МФ I томының талабына сай көрсеткіштері бойынша жүргізілді. Алынған түйіршіктердің келесі сапалық көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, идентификациясы, ұнтақтау дәрежесі, сандық мөлшері, микробиологиялық тазалығы, еруі, туыстас қоспалар, орташа салмағы және біркелкілігі.

Сипаттамасы. Крем түстен қоңыр реңді түске дейін, өзіне тән ерекше иісі бар түйіршіктер Анықтауды ортаңғы сынамадан 20 пакетті алып, визуальды тексеру арқылы жүргіздік.

Идентификация. Газдық хроматография әдісі бойынша анықталды. (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

Батпақты Иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракты.

Камфора. Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы терпеноидтарды анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі шыңды ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру шыңына сәйкес келуі қажет.

β - пинен. Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы терпеноидтерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі шыңды ұстап тұру уақыты 6.684 мин, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы β -пиненнің ұстап тұру шыңына 6.684 мин сәйкес келуі қажет.

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракты.

β – каротин. Жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы анықталды (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28). Зерттелетін ерітінді ретінде сандық анықтауға арналған ерітіндіні қолдандық.

ЖҚХ басталатын жерде силикагель қабаты жағылған сорбфил пластинкаларына 10 мкл зерттелетін ерітіндіні жолақ түрінде салдық. Пластинканы ерітінді жойылғанша ауада кептірдік, *гексан E – эфир E (8:2)* ерітінділері қоспасымен камераға салдық және хроматографияны ұлғаю әдісімен қолдандық. Ерітінділер фронты старт сызығынан 10 см өткен кезде, пластинканы камерадан шығарып, ерітінділер жойылғанша ауада кептірдік. Пластинканы 10 %-дық фосфорлымолибденнің спиртті ерітіндісімен өңдедік, кептіргіш шкафта 60-80 °С температурада 5 мин қыздырдық және көзге көрінетіндей етіп, жарықта қарап шықтық.

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында R_f 0.065; R_f 0.184; R_f 0.793 сары-жасыл фонда 3-тен кем емес көк түсті және старт сызығында жолақ көрінуі тиіс.

Аскорбин қышқылы Ұнтақталған түйіршіктердің 0.1 г ұнтағын 3 мл сумен *E* ерітеді әрі фильтрленді. Фильтратқа 2-3 тамшы күміс нитраты ерітіндісін *E*1 қосады- сұр түсті тұнба түседі.

Орташа салмағы және салмақтың бірыңғайлығы. Шамамен 3.046 г. пакеттің құрамындағы орташа салмақтың ауытқуы 20 пакеттің 18-інде $\pm 5\%$, ал 20 пакеттің 2-інде $\pm 10\%$ болуы қажет (ҚР МФ 1.1).

20 пакетті 0.01 г-ға дейін дәлдікпен жеке-жеке өлшенді, құрамынан босатып қайтадан өлшенді (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5).

Ыдырағыштығы. Қайнаған *суда Р* 3 мин-тан артық емес.

Туыс қоспалар. Анықтауды газды хроматография әдісімен жүргіздік (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

Пакет құрамындағы 5330.0 мг өлшемді сыйымдылығы 100 мл өлшеу колбасына салып, 60 мл *суды Р* қостық, ерігенше араластырып, сол еріткішпен белгіге дейін қосу жеткізіп, араластырдық.

1 мкл – ден алынған ерітінді мен салыстыру ерітіндісін кезекпен жалынды-ионизационды детекторы бар газдық хроматографта кемінде 5 хроматограмма ала отырып, келесі шарттарда хроматографияладық:

– бағана өлшемі 30 м x 0.32 мм капиллярлы кварцталған, қозғалмайтын фаза қабаты қондырылған – поли[(цианопропил) (фенил)][диметил]силоксан, қабат қалыңдығы 1.8 мкм, немесе ұқсас, «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» атты тесттің талаптары орындалатын;

– бағана термостатының температурасын 40 °С –тан (кідіру 12 мин) 240 °С-ға дейін (кідіруі 8 мин) бағдарламаланды, температураның арту жылдамдығы– 10 °С/мин;

–буландырғыштың температура блогы - 200 °С;

–ағынды бөлу– 1:20;

– детектор температурасы – 280 °С;

– тасымалдаушы газдың (гелий) ағын жылдамдығы– 35 см/с;

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 5-(гидроксиметил) фурфурол шыңының ауданы салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы ауданнан аспауы қажет (0.1 %).

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында, кез келген анықталмаған қоспа шыңының ауданы салыстыру ертіндісінің (0.1 %) хроматограммасында 5-(гидроксиметил) фурфурол шыңының ауданынан аспауы тиіс.

Барлық шыңдар ауданының қосындысы салыстыру ертіндісінің (0.5 %) хроматограммасында 5-(гидроксиметил) фурфурол шыңының 5 ауданынан аспауы тиіс. Жүйелік шыңдар мен плацебо пиктері қарастырылмайды.

«Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» атты тесттің талаптары орындалған жағдайда, сараптама нәтижелері дәл саналды.

Микробиологиялық тазалық. Зерттеуді ҚР МФ 2.6.12, 2.6.13, 3 А категориясының талаптарына сай жүргіздік.

Ұсақталған түйіршіктердің 10.0 г орташа сынамасын стерильды өлшеу колбасына салдық, натрий хлориді мен пептоны бар рН 7.0 стерильді фосфат буфері арқылы көлемін 100 мл жеткізіп араластырдық (*зерттелетін ерітінді*).

Бактериялардың жалпы санын анықтау. Зерттелетін ерітіндіні 1.0 мл-ден №1 тығыз қоректік орта қосылған екі Петри табақшасына қосқабатты әдіс арқылы ектік.

Саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтау. Зерттелетін ерітіндіні 1.0 мл-дан №2 тығыз қоректік орта қосылған екі Петри табақшасына қосқабатты әдіс арқылы ектік.

Enterobacteriaceae тұқымдас бактерияларының болуын анықтайтын зерттеулер. 10.0 мл зерттелетін ерітіндіні 100 мл № 3 қоректік ортаға ектік.

Staphylococcus aureus пен *Pseudomonas aeruginosa* тұқымдас бактерияларының болуын анықтайтын зерттеулер. 10.0 мл зерттелетін ерітіндіні 100 мл № 8 қоректік ортаға ектік.

Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.

1 г құрамында *Enterobacteriaceae* тұқымдас бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.

1 г құрамында *Staphylococcus aureus* пен *Pseudomonas aeruginosa* тұқымдас бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.

Сандық мөлшерін анықтау. Түйіршіктердің құрамындағы камфора мен β -пиненнің орташа салмағы газды хроматография әдісі арқылы анықталды. (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктер ұнтағының 11.8800 г сыйымдылығы 50 мл өлшеу колбасына салып, 40 мл 96 % спиртті Е қостық. Алынған ерітіндіні 5 мин ультрадыбыспен өңдедік, суытып, белгіге сол еріткішпен жеткіздік, араластырып, «қызыл лента» сүзгіші арқылы сүздік (зерттелетін ерітінді).

3 мкл алынған ерітінді мен салыстыру ерітіндісін кезекпен жалынды-ионизационды детекторы бар газдық хроматографта кемінде 5 хроматограмма ала отырып, келесі шарттарда хроматографияладық:

- бағана өлшемі 50 м x 0.32 мм капиллярлы кварцталған, қозғалмайтын фаза қабаты қондырылған – FFAP, қабат қалыңдығы 1 мкм, «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» атты тестің талаптары орындалатын;

- бағана термостатының температурасын 40 °С –тан (кідіру 3 мин) 360 °С-ға дейін (кідіру 10 мин) бағдарламаладық, жылдамдығы– 10 °С/мин;

- инжектор температурасы– 230 °С, ағынды бөлу 20:1 қатынасында

- детектор температурасы – 270 °С

- қорғаушы газдың жылдамдығы (сутек немесе гелий) – 2.0 мл/мин.

Түйіршіктің құрамындағы камфора мен β -пиненнің орташа салмағын (X) миллиграммен, камфора немесе β -пиненге қайта санағанда, мына формуламен анықталды:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P \cdot 1000 \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}, \quad (16)$$

Мұндағы,

S_1 –зерттелетін ерітінді хроматограммасынан алынған камфора шыңдары ауданының орташа мәні;

S_0 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасынан алынған камфора шыңдары ауданының орташа мәні;

m_0 – камфораның СҮ өлшемінiң салмағы, г;

b – қалташалардың орташа салмағы, г;

m_1 – түйіршіктердің өлшемінiң салмағы, г;

P – камфора мен β -пиненнің камфораның СҮ, β -пинен, %.

Камфора пакет құрамының орташа салмағын қайта есептегенде құрамы 25 мкг кем болмауы керек.

β -пинен пакет құрамының орташа салмағын қайта есептегенде құрамы 25 мкг кем болмауы керек.

Орау. 3.046 г пакетте немесе 63.96 г құтыда.

Таңбалау. Этикетканың бекітілген макеті бойынша.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы көрсеткіштер бойынша сапа спецификациясы құрастырылды (21 кесте).

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің сапасы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі Дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар медициналық техникасының сараптамасы Ұлттық орталығының сынақтау орталығында сынақталып, біздің зерттеудегі сапалық көрсеткіштер расталды (қосымша Д).

Кесте 21 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Ақшыл сары түстен сарығыш реңді қоңыр түске дейін түрленетін, өзіне тән ерекше иісі бар түйіршіктер	Органолептикалық
Идентификация: - камфора - каротиноидтар - аскорбин қышқылы	<p>Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет</p> <p>Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс $3 R_f 0.065$; $R_f 0.184$; $R_f 0.793$ сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.</p> <p>0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл <i>сумен P</i> шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы <i>күміс нитраты ерітіндісін P</i> қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.</p>	<p>ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29</p> <p>ТСХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28</p> <p>Сапалық реакция</p>
Орташа масса мен массаның бірыңғайлығы	<p>3.046г.</p> <p>Пакеттің құрамындағы орташа массаның ауытқуы 20 пакеттің 18-інде $\pm 10\%$, ал 2-інде $\pm 20\%$</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5

21 - кестенің жалғасы

1	2	3
Еру уақыты	Қайнаған суда Р 3 мин-тан артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.1
Туыстас қоспалар: - гидроксиметил-фурфурол - қоспалар қосындысы	0.1 %-дан артық емес 0.5 %-дан артық емес Оптикалық тығыздығы 0.25- тен кем емес	ЖТСХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29
Микробиологиялық тазалық	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет. Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау:		
- камфораның	5 ppm кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
-каротиноидтар β-каротин бойынша есептегенде	$8 \cdot 10^{-4}$ мг кем емес.	УК көріну аймағындағы абсорбциялық СФ ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25
Аскорбин қышқылы	0.0027-нан 0.0033 г дейін.	ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29
Орау	3.046 г пакетте немесе 63.96 г құтыда.	УАНҚ-қа сәйкес
Таңбалау	Қаптаудың бекітілген макетін қарау керек	УАНҚ-қа сәйкес

4.2 «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын анықтау

Дәрілік препараттарды медицина мен фармацевтикада әртүрлі жағдайларда қолдану әсерлілігінің қатарында, олардың сапасы мен қауіпсіздігіне жоғары фармакопоялық талаптар қойылады. Дәрілік препараттарды сақтау кезінде олар өзінің ерекше қасиеттерін сақтап қалуы тиіс, сондықтан дәрілік препараттардың сапалылығына қойылатын талаптардың бірі - тұрақтылық. Зерттеу негізінен белгілі бір уақыт аралығында олардың сапалық көрсеткіштерін бағалау арқылы жүргізіледі [112,113].

Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 25 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60 ± 5) %. Дәрілік препаратты зерттеу арнайы сақтау қорабында жасалды. (ТУ 9572-037-11624078-99 бойынша жасалған полиэтиленді пакетте немесе құтыда). Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай. «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын зерттеу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС-нен алынған үш тәжірибе-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді (кесте 22).

Кесте 22 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығына зерттеудің тәжірибе-өндірістік сериялары

Серия №	Серияның көлемі	Шығарылған күні	Зерттеуге ұсынылған уақыты (айлармен).
050313	99.9 кг	5 наурыз 2013 ж	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
100313	100.0 кг	10 наурыз 2013 ж	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
150313	99.9 кг	15 наурыз 2013 ж	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.

23, 24, 25 кестелерде физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендірдің қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілді.

Сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі идентификация, орташа масса, орташа массадан ауытқу, мөлшерлі бірліктердің біркелкілігі, сырғанақтыққа төзімділік, шашырамау, микробиологиялық тазалық, белсенді заттардың құрамы (камфора, β -пинен), β -каротинге қайта санаудағы каротиноидтар, аскорбин қышқылы.

Екі жыл аралығында 25 ± 2 °С температурада және тиісті ылғалдылық 60 ± 5 % болған жағдайда «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері зерттеу кезеңінде тұрақтылықты сынауға алынған көрсеткіштер бойынша қойылған талаптарға сәйкестік көрсетті. Сандық және сапалық көрсеткіштер тұрақты болды. Сонымен, сақтау кезінде сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады.

Болжамды сақтау мерзімі 2 жыл.

Тұрақтылықты зерттеу «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің құрамының оңтайлығын және технологиясының ұтымдылығын көрсетті.

Кесте 23 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын зерттеу. Серия 100313

Температура: 25 ±2 °С		Сынақ басталған күн 10.03.13 ж.						
Ылғалдылығы: (60±5) %		Сынақ аяқталған күн 10.03.15 ж.						
Қорап – пакет немесе құтыда ТУ 9572-037-11624078-99.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түстен қоңыр реңді түске дейін сарғыш түспен түрленетін, өзіне тән ерекше иісі бар түйіршіктер	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- камфора	Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет							
-каротиноидтар	Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл <i>сумен Р</i> шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы <i>күміс нитраты ерітіндісін Р</i> қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.							
Орташа массасы	Түйіршіктердің орташа массасы 3.046 г. маңында. Орташа массадан ауытқу 20 пакеттің 18 пакетін құрайды ± 5%-дан көп емес, ал 20 пакеттің 2 пакеті ±10% көп емес.	2.938 ±0.01	2.999 ±0.01	3.046 ±0.02	3.046 ±0.02	2.999 ±0.01	3.000 ±0.02	3.006 ±0.01

23 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Түйіршіктердің өлшемі	2.5 мм ден 3.0 мм дейін	2.9±0.1	2.9±0.1	3.0±0.1	2.9±0.1	2.9±0.2	2.8±0.1	2.9±0.1
Еруі	Суда P 15 мин кем емес	1.1±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.1±1
Сусымалылығы	1 % пайыздан кем емес	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Үгітілгіштігі	75 % пайыздан кем емес	75	76	76	77	76	76	76
Салмақтың біркелкілігі	85 % дан 115 % дейін	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	<p>Препарат ҚР МФ І, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.</p> <p>Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.</p> <p>1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.</p>	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: -камфора	5 ppm кем емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
-каротиноидтар β-пинен есебінде	8·10 ⁻⁴ мг кем емес							
-аскорбин қышқылы	0.0027-нан 0.0033 г дейін							

Кесте 24 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын зерттеу. Серия 100313

Температура: 25 ±2 °С								
Ылғалдылығы: (60±5) %				Сынақ басталған күн 10.03.13 ж.				
Қорап – пакет немесе құтыда ТУ 9572-037-11624078-99.				Сынақ аяқталған күн 10.03.15 ж.				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Айлар								
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түстен қоңыр реңді түске дейін сарғыш түспен түрленетін, өзіне тән ерекше иісі бар түйіршіктер	Сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация: - камфора	Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет	Сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
-каротиноидтар	Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл сумен Р шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы күміс нитраты ерітіндісін Р қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.							
Орташа массасы	Түйіршіктердің орташа массасы 3, 046 г. маңында. Орташа массадан ауытқу 20 пакеттің 18 пакетін құрайды ± 5%-дан көп емес, ал 20 пакеттің 2 пакеті ±10% көп емес.	2.938 ±0.01	2.999 ±0.01	3.046 ±0.02	3.046 ±0.02	2.999 ±0.01	3.000 ±0.02	3.006 ±0.01

24 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Түйіршіктердің өлшемі	2.5 мм ден 3.0 мм дейін	2.9±0.1	2.9±0.1	3.0±0.1	2.9±0.1	2.9±0.2	2.8±0.1	2.9±0.1
Еруі	Суда P 15 мин кем емес	1.1±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.1±1
Сусымалылығы	1 % пайыздан кем емес	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Үгітілгіштігі	75 % пайыздан кем емес	75	76	76	77	76	76	76
Салмақтың біркелкілігі	85 % дан 115 % дейін	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.</p> <p>Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.</p> <p>1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.</p>	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: -камфора	5 ppm кем емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
-каротиноидтар β-пинен есебінде	8·10 ⁻⁴ мг кем емес							
-аскорбин қышқылы	0.0027-нан 0.0033 г дейін							

Кесте 25 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тұрақтылығын зерттеу. Серия 100313

Температура: 25 ±2 °С		Сынақ басталған күн 10.03.13 ж.						
Ылғалдылығы: (60±5) %		Сынақ аяқталған күн 10.03.15 ж.						
Қорап – пакет немесе құтыда ТУ 9572-037-11624078-99.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түстен қоңыр реңді түске дейін сарғыш түспен түрленетін, өзіне тән ерекше иісі бар түйіршіктер	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- камфора	Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет							
-каротиноидтар	Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл сумен Р шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы күміс нитраты ерітіндісін Р қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.							
Орташа массасы	Түйіршіктердің орташа массасы 3, 046 г. маңында. Орташа массадан ауытқу 20 пакеттің 18 пакетін құрайды ± 5%-дан көп емес, ал 20 пакеттің 2 пакеті ±10% көп емес.	2.938 ±0.01	2.999 ±0.01	3.046 ±0.02	3.046 ±0.02	2.999 ±0.01	3.000 ±0.02	3.006 ±0.01

25 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Түйіршіктердің өлшемі	2.5 мм ден 3.0 мм дейін	2.9±0.1	2.9±0.1	3.0±0.1	2.9±0.1	2.9±0.2	2.8±0.1	2.9±0.1
Еруі	Суда P 15 мин кем емес	1.1±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.2±1	1.1±1
Сусымалылығы	1 % пайыздан кем емес	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Үгітілгіштігі	75 % пайыздан кем емес	75	76	76	77	76	76	76
Салмақтың біркелкілігі	85 % дан 115 % дейін	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.</p> <p>Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.</p> <p>1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.</p>	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: -камфора	5 ppm кем емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
-каротиноидтар β-пинен есебінде	8·10 ⁻⁴ мг кем емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
-аскорбин қышқылы	0.0027-нан 0.0033 г дейін	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

4.3 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің СО₂-экстракттары негізінде таблеткалардың оңтайлы құрамы мен технологиясын құрастыру және сапасын бағалау

Қазір таблеткалар дәрілік құрал ретіне дәл мөлшерлеу мүмкіндігі, қолдану ыңғайлығы сияқты сапалық көрсеткіштеріне байланысты кең қолданысқа ие.

Дәрілік құралдар технологиясында әртүрлі көмекші заттар қолданылады, олардың көмегімен қажетті өндірістік технологиялық үрдістерге және дәрілік құралдың сапасына қол жеткізеді. Таблеткада көмекші заттар керекті масса мен көлемді береді, технологиялық үрдістің жақсы өтуіне әсер етеді, препараттың биологиялық тиімділігін жоғарылатады.

Таблеткалар өндірісі үшін көмекші заттар функциональды тағайындаулына байланысты келесі топтарға бөлінеді:

- толықтырғыштар, таблеткаға белгілі бір масса беру үшін қолданылады;
- байланыстырғыш заттар;
- сусымалы заттар және т.б. [131].

Біз таблеткалар технологиясын жасауды және өндіріске енгізу үшін «ДЗӨ Жанафарм» ЖШС өндіріс базасында өткіздік.

Белсенді зат ретінде критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттары, аскорбин қышқылы қолдандық. Қолданылатын дәрілік заттардың дозалары алдын-ала жүргізілген фармакологиялық зерттеулер нәтижесінде таңдап алынды. Осыған байланысты батпақты Иір экстрактының бір реттік дозасы 0.009 г, дәрілік Қырмызыгүл экстрактының бір реттік дозасы 0.003 г болып таңдалды.

Түйіршіктің құрамын таңдау кезінде экстракттардың қабынуға қарсы әсерін жоғарылату және антиоксидант ретінде аскорбин қышқылы қолданылды, оның бір реттік дозасы ретінде оның төменгі деңгейдегі дозасы 0.005 г таңдалды, өйткені аскорбин қышқылы көмірқышқылды экстракттардың әсерімен қосылғанда, тиісті деңгейде терапевтік әсер көрсетеді деп болжадық.

Таблеткалардың құрамына толықтырғыш зат ретінде қант опасын алдық, байланыстырушы зат ретінде қант шырынын қолдандық, түйіршіктердің аққыштығын қамтамасыз ету үшін кальций стеаратын және аэросилды қостық. Таблеткалардың құрамына дәм түзегіш зат ретінде лимон қышқылын жеткілікті мөлшерде қостық.

Сонымен таблеткалардың бір реттік қабылдауға арналған мөлшерлері төмендегі жазылым бойынша құрастырылды.

Әсер етуші заттар граммен:

Батпақты Иір тамырсабақтарының қою СО ₂ -экстракты	- 0.009
Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою СО ₂ -экстракты	- 0.003
Аскорбин қышқылы	0.005

Көмекші заттар:

Қант	- 562.0
Кальций стеараты	0.006
Аэросил	0.015
Таблетка салмағы:	0.600

Таблетка құрамының оңтайлылығын тексеру үшін біз таблеткаларды дайындап, оның физика–химиялық және көлемді – технологиялық қасиеттерін зерттедік.

Таблеткалардың лабораториялық зерттеулерге арналған үлгісін дайындау үшін біз алдымен қант ұнтағын, батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің экстракттарын, аскорбин қышқылын, аэросил, кальций стеаратын таразыда өлшедік. Этил спиртіні цилиндрмен өлшеп алдық.

Қант ұнтағын, аскорбин қышқылын, аэросилды диаметрі 1мм елеуіштен өткіздік, кальций стеаратын диаметрі 0.05 мм елеуіштен өткіздік.

Эмальды ыдысқа батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің экстракттарын этил спиртінде ерітіп, қант ұнтағын салып біртекті масса болғанша араластырдық.

Ылғалды массаны диаметрі 3 мм саңылаулары бар елеуіш арқылы түйіршіктедік, түйіршіктерді тоттанбайтын кюветаға қалыңдығы 1.5-2.0 см тегіс қабатпен салып, кептірдік.

Түйіршіктердің бір бөлігін таблеткаланатын массаның физика–химиялық және көлемдік – технологиялық қасиеттерін зерттеуге жеткілікті болатындай етіп алып қалдық. Кептірілген түйіршіктердің екінші бөлігін араластырғышқа орналастырып, аэросил, кальций стеараты қоспасымен опаладық, лабораториялық таблеткалық преспен таблеткалар алдық. Таблеткалардың диаметрі 12 мм, орташа салмағы 0.604 г. болды

Таблеткаланатын массаның фракциялық құрамы ұнтақ тәрізді материалдардың ағынына, демек таблеткалық машинаның ырғақты жұмысына, алынатын таблеткалардың салмағының тұрақтылығына, дәрілік заттардың дозаларының дәлдігіне, сонымен қатар таблетканың сапалық көрсеткіштеріне әсер етеді.

Материалдағы ылғалдылық құрамы ұнтақтың ағындылығы және престелуіне әсер етеді. Престелетін материалдың ылғалды болуы бөлшектерде массивті адсорбты қабаттар түзіп материал ағындылығын төмендетеді, олардың адгезиялық қасиетін жоғарылатады. Материалды кептіру оның ағындылығын қалпына келтіреді. Ылғалдылық қажетті мөлшерде қамтамасыз етілмесе, материал бөлшектерінің байланысу күші азаяды және таблетканың беріктігі төмендейді. Сусымалы тығыздықтың мәні арқылы матрицалық канал көлемін болжауға болады. Сонымен қатар, ұнтақтың бөлшектері арасындағы бос кеңістікті - борпылдақтықты анықтау да маңызды. Тығыздану коэффициенті маңызды технологиялық фактор болып табылады: неғұрлым жоғары болған сайын, пресстеуге соғұрлым көп уақыт кетеді. Итеру күшінің жоғары болуымен антифрикционды заттарды қосу мөлшерін болжамдауға болады.

Фракциялық талдаудың нәтижелері 26 кестеде көрсетілген.

Кесте 26 - Таблеткаланатын массаның фракциялық құрамы

Өлшем бірлігі	Фракциялық құрамы				
	1	2	3	4	5
Мкм	3000	2000	1000	500	250
%	24.0	46.0	62.0	88.0	95.0

26 кестедегі нәтижелер көрсеткендей, саңылауларының диаметрі 3000 мкм елеуіште талдау кезінде таблеткаланатын массаның 24.0 % масса қалса, 2000 мкм – 46.0 %; 1000 мкм – 62.0 %; 500 мкм – 88.0 %; 250 мкм - 95.0 %, Қорыта келгенде, зерттеулер нәтижесінде ылғалды грануляциялау үшін саңылауларының диаметрі 250 мкм елеуішті қолдану керек.

Таблеткаланатын массаның физика–химиялық және көлемді – технологиялық қасиеттері 27 кестеде келтірілген.

Кесте 27 – Таблеткаланатын массаның физика–химиялық және көлемді – технологиялық қасиеттері

Көрсеткіштер атауы	Көрсеткіштер мәні
Ылғалдылығы, %	12±2.0
Сусымалы тығыздық, г/см ³	0.74±0,02
Көлемдік тығыздық, г/см ³	0.86±0.05
Себілгіштік, г/с	2.7±0.2
Престелгіштік, кг	10.2±1.2
Тығыздалу коэффициенті	2.4
Итеріп шығару күші, кг/ см ³	210.0 ± 8.0

27 кестедегі зерттеу нәтижелері таблеткаланатын масса мен таблеткалардың физика-химиялық, көлемдік-технологиялық, микробиологиялық қасиеттері бойынша нормативтік құжаттардың талаптарына сай екендігін көрсетті және тиісті технологиялық қасиеттерді қамтамасыз етеді.

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою көмірқышқылды экстракттарынан, аскорбин қышқылы және көмекші заттардан тұратын таблеткаланатын масса бөлшектерінің өлшемі 8 мкм дейін изометриялық қалыпта (шар тәрізді) ұсақ дисперсті болды. Бөлшектердің беті тегіс, нығыз, кристал формаларды жіктеу бойынша 2-ші жіктеу тобына жатады.

Таблеткалардың сапалық көрсеткіштерін анықтау нәтижелері 28 кестеде келтірілген.

Кесте 28 – Таблеткалардың сапалық көрсеткіштері

Сапа көрсеткіштері	Анықтау нәтижелері
Сыртқы түрі	Қоңыр дақтары бар, ақшыл-қоңыр сары түсті, Иір мен Қырмызыгүл экстракттарына тән, жағымды иісі бар таблеткалар.
Орташа масса, г	0.6 ±0.03
Бдырағыштығы, мин	13 ±0.5
Үгілгіштік, %	0.5±0.02
Сығуға төзімділік, кг	16.3±0.1
Микробиологиялық тазалық	Сәйкес

Таблеткаланатын массаның және таблеткалардың қасиеттері мен сапалық көрсеткіштері таблеткалардың құрамының оңтайлылығын дәлелдейді.

Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының таблеткаларының құрамындағы әсер ететін заттардың сандық анықтауы бойынша зерттеулер жүргіздік. Компоненттердің сандық анықтауын 1 таблеткадағы мөлшерін анықтау арқылы жүргіздік.

Бірінші кезекте біз батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының құрамындағы негізгі компоненттерінің сандық анықтауы бойынша зерттеулерді жүргіздік.

Камфораны және β-пиненді сандық анықтауды газдық хроматографиялау әдісімен жүргіздік (ҚР МФ І, т. 1, 2.2.28). (3.2 бөлім)

Таблеткалар ұнтағының 6.6 г (дәл өлшем) сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбаға салдық, 40 мл 96 % *спирт Р* қостық. Алынған ерітіндіні УД моншасында 5 мин ұстадық, суытып, сумен белгіге дейін жеткіздік, дәл ол ерітіндіні сүзгі арқылы қызыл лентаға дейін сүздік (сыналатын ерітінді).

Дайындалған ерітіндінің және 1, 2 салыстырмалы ерітінділерін 3 мкл сынамаларды автоматтық түрде енгізетін құралмен, жалынды-ионизациялайтын детектормен жабдықталған газдық хроматографта кезекпе-кезек әр ерітіндіден кемінде 5 хроматограмма алғанша келесі шарттармен хроматографияладық:

- қабат қалыңдығы 1 мкм FFAP қозғалмайтын фазасымен «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» тестінен өткен 50 м x 0,32 мм өлшемді капиллярлық кварцтық колонка;

- колонка температурасы 40 °С – ден (ұсталу уақыты 3 мин) 230 °С –ге (ұсталу уақыты 10 мин) 25 °С/мин жылдамдығымен бағдарламанады;

- инжектордың температурасы – 230 °С, ағыстың ыдырауымен ара катынасы 20:1- детектордың температурасы– 270 °С

- газ - тасымалдаушының жылдамдығы (сутек немесе гелий) – 2.0 мл/мин.

Таблеткалардағы камфора мөлшері мен β-пинен мөлшері мына формула (17) бойынша есептелді:

$$x = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P \cdot 1000 \cdot m_{opt}}{S_o \cdot m \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}$$

Мұнда

S_1 – сыналатын ерітіндінің хроматограммаларынан есептеліп алынған камфоры, β -пиненнің шыңдары алаңдарының орташа мәні;

S_0 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммаларынан есептеліп алынған камфоры, β -пиненнің шыңдары алаңдарының орташа мәні;

m_0 – камфора, β -пинен СҮ өлшемінің салмағы, г;

m – препарат өлшемінің салмағы, г;

P – СҮ камфора, β -пиненнің мөлшері, %;

m_{cp} – таблетканың орташа салмағы.

Таблеткалардың құрамындағы камфораның сандық анықтау нәтижесі 29 кестеде және орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы 30 кестеде көрсетілген.

Кесте 29 - Таблеткалардың құрамындағы камфораның сандық анықтау нәтижесі

№	Өлшем салмағы, г	Шың ауданының орташа мәні, S_1	Камфораның мөлшері, %
1	6.6004	1625.21	1.07
2	6.6013	1503.90	0.99
3	6.5989	1579.28	1.04
4	6.6005	1427.78	0.94
5	6.5978	1381.64	0.91
6	6.6006	1473.37	0.97
Ескерту - $S_0=1373.82$, $m_{opt} = 0.597$			

Кесте 30 - Орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған камфора, %	$X_{орт.}$, %	S^2	S	P, %	t(p,v)	$\Delta X_{орт.}$	$E_{орт.}$, %
1.07	0.98	0.0036	0.0602	95	2.57	0.0258	2.62
0.99							
1.04							
0.94							
0.91							
0.97							

Алынған таблеткалар құрамындағы β -пиненнің сандық анықтау нәтижесі 31 кестеде және орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы 32 кестеде көрсетілген.

Кесте 31 - Таблеткалар құрамындағы β -пиненнің сандық анықтау нәтижесі

Өлшем салмағы, г	Шың ауданының орташа мәні, S_1	β -пиненнің мәні, %
6.6004	143.99	0.91
6.6013	155.09	0.98
6.5989	150.29	0.95
6.6005	150.32	0.93
6.5978	143.94	0.91
6.6006	153.49	0.97
Ескерту - $S_0=143.12$, $m_{орт} - 0.597$		

Кесте 32 - Орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамасы, $n = 6$

Табылған β -пинен, %	$X_{орт.}$, %	S^2	S	P, %	t(p,v)	$\Delta X_{орт.}$	$E_{орт.}$, %
0.91	0.94	0.0009	0.0299	95	2.57	0.0128	1.36
0.98							
0.95							
0.93							
0.91							
0.97							

Таблеткалар құрамындағы камфора мен β -пиненді сандық анықтау бойынша зерттеулер нәтижесінде нормативтік талап ретінде камфораның бір таблеткадағы пайыздық үлесі 0.9 % - дан артпау керек, β -пиненнің бір таблеткадағы пайыздық үлесі 0.9 % - дан артпау керек деп шештік.

Каротиноидтардың сандық мөлшерін анықтауды адсорбциондық спектрофотометрия әдісі тәжірибесімен жүргізілді (МФ ҚР I, т. 1, 2.2.258).

Ұнтақталған таблеткалардың 30.0 г бөлгіш түтікке салдық, 30 мл су P құйып, біркелкі жүзгін болғанша сілкіп, араластырдық, 20 мл гексан P қостық, 2 мин бойы қарқынды сілкіп араластырып, қабаттануға қалдырдық. Сулы қабатын құйып алдық. Суспензияға 10 мл этил спиртін P қосып, қарқынды сілкілеп, қабаттануға қалдырдық. Төменгі спирттік қабатты құйып алдық. Үстіңгі гександық қабатты 1.0 г натрий сульфатының қасында ұсталған қағаз фильтр арқылы сыйымдылығы 25.0 мл өлшегіш колбаға филтрледік. Бөлгіш түтікті 5 мл гексанмен шайып, сол фильтр арқылы өткіздік, ерітіндіні белгіге дейін сол еріткішпен жеткіздік.

Гександық экстрактың оптикалық тығыздығын СФ қабырғасының қалыңдығы 10 мм кюветада ұзындығы 450 нм толқында өлшедік.

Компенсациялық ерітінді ретінде гексан P қолдандық.

Параллельді түрде тура сондай шарттармен калий дихроматының салыстырмалы ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшедік. Салыстырмалы ерітіндіні өлшегенде компенсациялық ерітінді ретінде суды P қолдандық.

β -каротинге шағып есептелген таблетканың орташа салмағындағы каротиноидтардың жиынтығын (X) миллиграммен мына формуламен есептедік:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot 0.00208 \cdot m_{\text{орт}}}{D_0 \cdot m}, \quad (18)$$

Мұнда

D_1 - сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D_0 – сыналатын ерітіндінің калии дихроматының оптикалық тығыздығы;

V – гексан сіріндісін дайындаған өлшеуіш құралдың көлемі (сыналатын ерітінді), мл;

Ерітіндідегі β -каротинның 0.00208 – саны, миллиграммен, сыналатын ерітіндінің калии дихроматына сай келеді;

$m_{\text{орт}}$ - таблетканың орташа салмағы.

Каротиноидтарды қайта есептегенде бір таблетка дағы мөлшері $8 \cdot 10^{-4}$ мг-нан артпау керек деп шештік.

Аскорбин қышқылының сандық мөлшерін анықтауды сұйықтық хроматография арқылы жүргіздік (ҚР МФ 2.2.29 және 2.2.46)

0.1 г жуық (дәл өлшем) ұнтақталған таблетканы сиымдылығы 100.0 мл өлшегіш ыдысқа салдық, 0.5 мл 1 М хлоросутек қышқылының ерітіндісін қостық және УД моншада 1 мин бойына өңдедік. Сулы ерітінді көлемін сумен Р жеткізіп, араластырдық. Ерітіндіні 0.45 мкм шприцтік тефлон фильтр арқылы сүздік (*сыналатын ерітінді*).

Сыналатын ерітіндінің және салыстырмалы ерітіндінің 10 мкл сынамаларды сұйықтық хроматографта кезекпе-кезек әр ерітіндіден кемінде 5 хроматограмма алғанша келесі шарттармен хроматографияладық:

- өлшемдері 250 x 4,6 мм октадецилсиликагель фазасы егілген сорбентпен толтырылған колонка, түйіршіктері 5 мкм (Symmetry C18, Waters);

- жылжымалы фаза: алдын-ала дегаздалған, рН мәні 2,6 фосфаттық буферлі ерітінді;

- толқын ұзындығы – 220 нм;

- термостат колонкасының температурасы – 30 °С.

1 таблетканың орташа мөлшеріндегі аскорбин қышқылының мөлшерін (X г) анықтауды келесі формуламен жүргіздік:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot P \cdot m_{\text{орт}}}{S_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100}, \quad (19)$$

Мұнда

S_1 –сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы шыңдардың аудандарының есептеп шығарылған орташа мәні;

S_0 – салыстырмалы ерітіндінің хроматограммасындағы шыңдардың аудандарының есептеп шығарылған орташа мәні;

m_0 – аскорбин қышқылының СҮ өлшемінің салмағы, г;

m_{cp} – таблетканың орташа массасы, г;
 m – экстрактың өлшемінің массасы, г;
 P – аскорбин қышқылының мөлшері, %;

Аскорбин қышқылы 1 таблетканың құрамында 0.045 - 0.055 г болуы керек деп шештік.

Таблеткаланатын массаның және таблеткалардың қасиеттері мен сапалық көрсеткіштері, сандық анықтау нәтижелері таблеткалардың құрамының оңтайлылығын дәлелдейді.

Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің қою көмірқышқылды экстракттарынан, аскорбин қышқылы және көмекші заттардан тұратын таблетка түріндегі фитопрепаратқа «Эксакаир» шартты атауын бердік.

«Эксакаир» таблеткалары өндірісінің технологиялық және құрал-жабдық сызбалары 16 және 17 суреттерде келтірілген.

«Эксакаир» таблеткаларының өндірісінің технологиясының мазмұны

1 саты. Шикізатты дайындау. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарын, аскорбин қышқылын, қант опасын, кальций стеаратын, аэросилды аналитикалық таразыда өлшедік. Этил спиртін өлшегішпен өлшедік, аскорбин қышқылын, қант опасын, кальций стеаратты виброелеуіш арқылы еледік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* құрғақ компоненттер салмағы, этил спиртінің көлемі бөлшектерінің өлшемі, біркелкілігі.

2 саты. Экстракттардың спиртті ерітіндісін дайындау. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарын және 96 % этил спиртін реакторға салып, экстракттарды еріттік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* араластыру уақыты, айн/мин саны, еру толықтығы.

3 саты. Ылғалды массаны дайындау. Батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының спирттік ерітіндісін, қант опасын, аскорбин қышқылын және аэросилды қалақты араластырғышқа салып, біркелкі ылғалды масса болғанша араластырдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* араластыру уақыты, айн/ мин саны, массаның біркелкілігі

4 саты. Ылғалды массаны түйіршіктеу. Ылғалды массаны грануляторға салып, түйіршіктедік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* елеуіш саңылауларының өлшемі, түйіршік өлшемі.

5 саты. Түйіршіктерді кептіру. Ылғалды түйіршіктерді кептіргіш шкафқа салып, кептірдік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* температура, уақыт.

6 саты. Түйіршіктерді калибрлеу. Құрғақ түйіршіктерді калибратор торларына салып, калибрледік. *Өндіріс үрдісін бақылау:* калибратор торларының өлшемі.

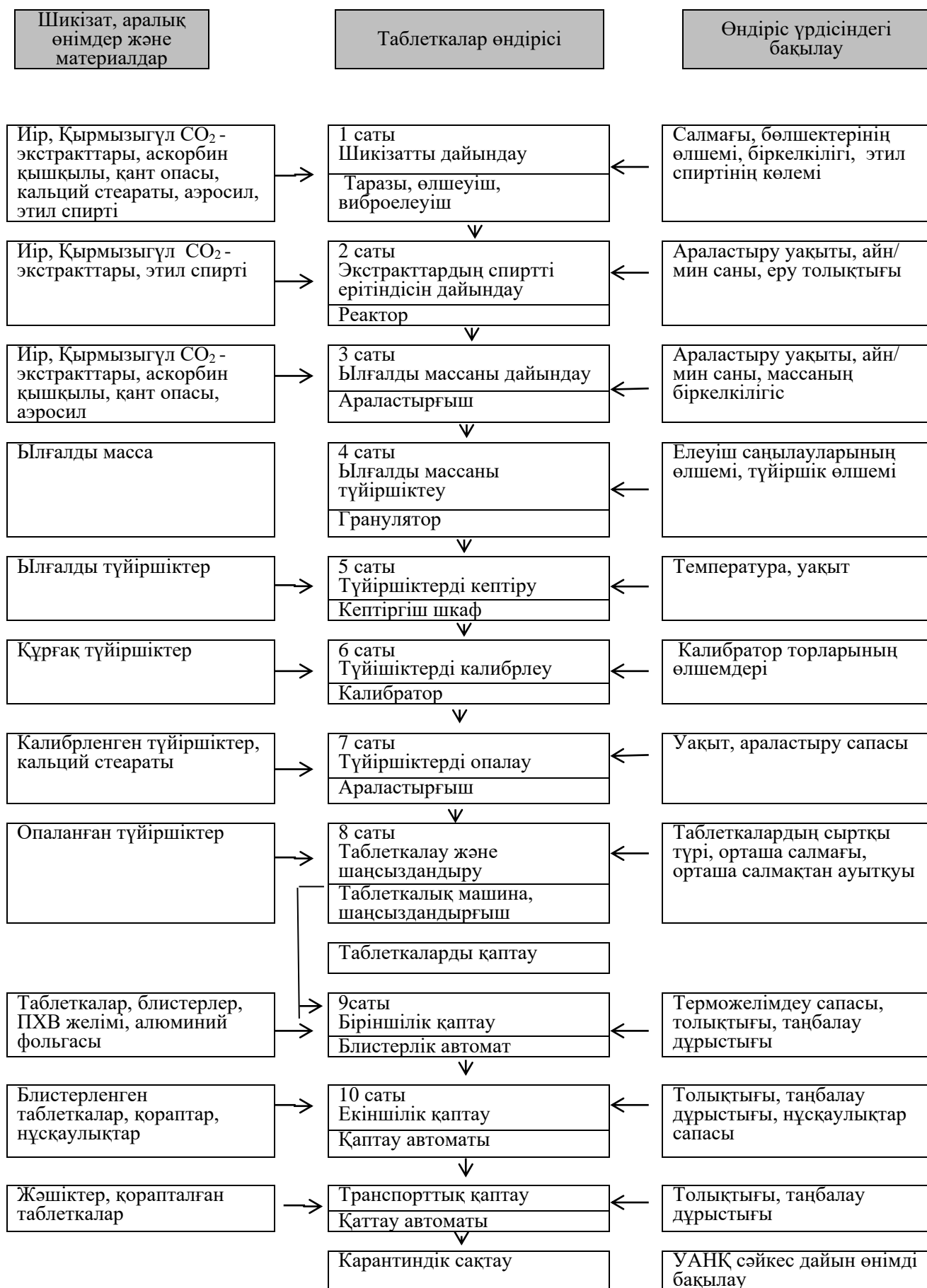
7 саты. Түйіршіктерді опалау. Калибрленген түйіршіктер мен кальций стеаратын араластырғышқа салып, опаладық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* уақыт, араластыру сапасы.

8 саты. Таблеткалау және шаңсыздандыру. Опаланған түйіршіктерді таблеткалық машинамен престеп, шаңсыздандырдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* таблеткалардың сыртқы түрі, орташа салмағы, орташа салмақтан ауытқуы.

Таблеткаларды қаптау

9 саты. Біріншілік қаптау. Блистерлік автоматқа таблеткаларды блистерлерге салып, бетіне ПВХ желімімен алюминий фольгасын жапсырып, таңбаладық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* терможелімдеу сапасы, толықтығы, таңбалау дұрыстығы.

10 саты. Екіншілік қаптау. Блистирленген таблеткаларды, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды таңбаланған қораптарға салдық. *Өндіріс үрдісін бақылау:* толықтығы, нұсқаулықтар сапасы, таңбалау дұрыстығы.



Сурет 15 - «Эксакаир» таблеткалар өндірісінің технологиялық сызбасы

Дайын өнімді карантиндік сақтау қоймасына жібердік.

Өндіріс үрдісін бақылау: «Эксаир» таблеткаларының сапасын бағалау (УАНҚ) «Эксаир» таблеткаларының сапасын бағалау.

Сипаттамасы. Орташа сынамадан алынған 20 таблеткалар анықталады. Сыртқы түрі ҚР МФ 1.1 мақала «Таблеткалар» талаптарына сай болуы қажет. Крем түсті таблеткалар, жазық-цилиндрлі формалы кертiгi және фаскасы бар.

Идентификация. ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12, 1-ші әдіс.

Камфора. Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі шыңды ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру шыңына сәйкес келуі керек.

β-пинен. Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы β-пиненнің ұстап тұру шыңына сәйкес келуі керек.

Каротиноидтар β-каротин бойынша. Есептік анықтауға дайындалған ерітінді зерттелетін ерітінді ретінде қолданылады. Сорбфил ЖҚХ пластинкасының старт сызығына сыналатын ерітіндінің 10 мкл силикагельді жолақ түрінде жақтық. Есептік ұйғарым үшін әзірленген еріткіш жойылғанша пластинканы ауада кептірдік. Еріткіштер қоспасын - *гексан Р – эфир Р (8 : 2)* - камераға салдық және өсіңкі тәсілмен хроматографияладық. Старт сызығынан 10 см фронт еріткіш өткенде, пластинканы камерадан шығарып алдық және оны еріткіш жойылғанша ауада кептірдік. Пластинканы 10 % фосфорлы-молибден қышқылының спиртті ерітіндісімен өңдедік, 60-80 °С кептіргіш шкафта 5 мин кептірдік және көрінетін жарықта қарадық. Сыналатын ерітіндінің хроматограммасында кемінде 3 көк түсті жолақтар бақылануы керек. Пайда болған дақтардың R_f мәндері есептелді және олар 33 кестеде көрсетілген.

Кесте 33 – Каротиноидтардың ЖҚХ пластинкасындағы R_f мәндері

Дақтар	R_f -мәндері	Дақтар бояуы
1	0.065	Көк түс
2	0.184	Көк түс
3	0.793	Көк түс

Аскорбин қышқылы 0.1 г ұнтақталған таблетканы 3 мл *сумен Р* араластырып, шайқадық және оны сүздік. Филтратқа 2-3 тамшы *күміс нитраты ерітіндісін Р* қосқанда сұр тұнба түсті.

Таблеткалардың орташа салмағы. 555 мг-нан 645 мг дейін (ҚР МФ I,1, «Таблеткалар» м.).

Массаның біркелкілігі. ГФ РК, 2.9.5 талабына сәйкес келуі керек.

Ыдырағыштығы 15 мин көп емес. ҚР МФ I, т.1, «Таблеткалар» м. 2.9.1,

Үгілгіштігі 1 % артпау керек. 20 таблеткаға тәжірибе жүргіздік. ҚР МФ I, т.1, 2.9.7 талабына сәйкес келуі керек.

Аэросил. 1 % артпау керек. Анықтауды тальктің анықтау әдістемесі бойынша жүргіздік (ҚР МФ I, т.1, Тіркеме1).

Ауыр металдар. 0.1 % көп емес (ҚР МФ I, т.1, 2.4.14, метод А).

Туыстас қоспалар. Анықтауды газды хроматографиялау әдісімен жүргіздік (ҚР МФ I, т.1, 2.4; 2.4.24; 2.2.46)

5330.0 мг (дәл өлшеу) препаратты 100 мл өлшеуіш колбасына салдық, 60 мл су Р құйдық, ерігенше араластырдық, белгіге дейін сумен жеткізіп араластырылды.

20.0 мг (дәл өлшем) 5-гидроксиметилфурфурол (Sigma-Aldrich, кат. № W501808) 200 мл өлшеуіш колбаға салдық, 50 мл су Р қостық, ерігенше араластырдық, белгіге дейін сумен жеткізіп, араластырдық. Алынған ерітіндінің 5.0 мл 100 мл өлшеуіш колбаға салдық, белгіге дейін сумен Р араластырдық (сынама ерітінді).

Сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндіні хроматографияладық, 2-ден 6 дейін хроматограмма алдық. Инжекция көлемі – 1:0 мкл.

Шыңдардың ауданын анықтау үшін 5-(гидроксиметил) фурфуролдың хроматограммасының салыстырмалы қалыпты ауытқуы есептелді (RSD). Хроматограмманы қатарлас алу (n_0) RSD жеткенде анықтау тоқталды (ҚР МФ 2.2.46).

Мұндай шарттарда салыстырмалы ерітінді және сыналатын ерітіндіні кезекпен газдық хроматографта-ионданған детектормен төмендегі шарттармен хроматографияладық:

– 30 м x 0.32 м өлшемді кварцталған капиллярлық бағана. Жылжымайтын фазан - қалыңдығы, 1.8 мкм - силоксан [диметил] [(фенил) (цианопропил)] жағылған қабат. «Хроматографиялық жүйені жарамдылығын тексеру» тест талаптарына сай болу керек;

– бағаналы термостаттың қызуы 40 °С-ден (ұстау уақыты 12 мин) 240 °С-ге дейін (ұстау уақыты 8 мин), температураның жылдамдығы – 10 °С/мин;

– буландыру блогының температурасы - 200 °С;

– ағынды бөлу – 1:20;

– детектордың температурасы – 280 °С;

– газ-тасымалдағыштың (гелий) ағынды жылдамдығы – 35 см/с;

– инъекцияның көлемі – 1 мкл.

Сыналатын ерітіндінің хроматограммасындағы (гидроксиметил) фурфуролдың шыңының ауданы салыстырмалы ерітіндінің хроматограммасындағы тиісті шыңының ауданынан 0.1 % артпауы керек.

Жүйелік шың және плацебо шыңы есепке алынбады.

Микробиологиялық тазалығы. (ҚР МФ I, т.1, 2.6.12)

10 г (орташа сынама) ұнтақталған таблеткаларды зарарсыз ыдысқа салдық, көлемін 100 мл-ге дейін жеткіздік зарарсыз фосфаттық буфер ерітінді мен натрий хлоридының ерітіндісі және рН мәні 7.0 пептонмен араластырдық (сыналатын ерітінді).

Бактерияның жалпы санын анықтауды қос қабатты әдіспен жүргіздік № 1 екі тостағандағы тығыз қоректік ортаға 1,0 мл сыналатын ерітіндіні ектік.

Саңырауқұлақтың жалпы санын анықтау. қос қабатты әдіспен жүргіздік № 1екі тостағандағы тығыз қоректік ортаменға 1.0 мл сыналатын ерітіндіні ектік.

Бактерияның ұрпақтарына арналған сынақ *Enterobacteriaceae*. 100 мл № 3тығыз қорекке 10.0 мл сыналатын ерітіндіні ектік.

Staphylococcus aureus и *Pseudomonas aeruginosa* бар болуына сынақ. 100 мл № 8 тығыз қорекке 10.0 мл сыналатын ерітіндіні ектік.

Таблеткаларда өміршең аэроб микроорганизмдерінің 1 г-да жалпы саны 10^3 бактериядан артпау керек және 1г-да 10^2 саңырауқұлақтан артпау керек, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактериялары болмау керек.

Сандық мөлшерін анықтау. «Эксакаир» таблеткаларының құрамындағы камфора мен β -пиненнің сандық мөлшері газды хроматография әдісі арқылы анықталды. (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

«Эксакаир» таблеткалары ұнтағының 10.0 г (дәл өлшемі) сыйымдылығы 50 мл өлшеу колбасына салып, 40 мл 96 % спиртті Е қостық. Алынған ерітіндіні 5 мин ультрадыбыспен өңдедік, суытып, белгіге сол еріткішпен жеткіздік, араластырып, «қызыл лента» сүзгіші арқылы сүздік (зерттелетін ерітінді).

3 мкл алынған ерітінді мен салыстыру ерітіндісін кезекпен жалынды-ионизационды детекторы бар газдық хроматографта кемінде 5 хроматограмма ала отырып, келесі шарттарда хроматографияладық:

- бағана өлшемі 50 м x 0.32 мм капиллярлы кварцталған, қозғалмайтын фаза қабаты қондырылған – FFAP, қабат қалыңдығы 1 мкм, «Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру» атты тестің талаптары орындалатын;

- бағана термостатының температурасын 40 °С –тан (кідіру 3 мин) 360 °С-ға дейін (кідіру 10 мин) бағдарламаладық, жылдамдығы– 10 °С/мин;

- инжектор температурасы– 230 °С, ағынды бөлу 20:1 қатынасында

- детектор температурасы – 270 °С

- қорғаушы газдың жылдамдығы (сутек немесе гелий) – 2,0 мл/мин.

Таблетканың құрамындағы камфора мен β -пиненнің орташа салмағын (X) миллиграммен, камфора немесе β -пиненге қайта санағанда, мына формуламен анықталды:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P \cdot 1000 \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}, \quad (20)$$

Мұндағы,

S_1 –зерттелетін ерітінді хроматограммасынан алынған камфора шыңдары ауданының орташа мәні;

S_0 – салыстыру ерітіндісінің хроматограммасынан алынған камфора шыңдары ауданының орташа мәні;

m_0 – камфораның СҮ өлшемінің салмағы, г;

b – таблетканың орташа салмағы, г;

m_1 – түйіршіктердің өлшемінің салмағы, г;

P – камфора мен β -пиненнің камфораның СҮ, β -пинен, %.

Камфораның бір таблеткадағы пайыздық үлесі 0.9 % - дан артпау керек, β -пиненнің бір таблеткадағы пайыздық үлесі 0.9 % - дан артпау керек

Орау. 10 таблеткадан блистерде.

Таңбалау. Этикетканың бекітілген макеті бойынша.

«Эксаир» таблеткаларының сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы көрсеткіштер бойынша сапа спецификациясы құрастырылды (кесте 21).

Кесте 34 - «Эксаир» таблеткаларының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Крем түсті таблеткалар, жазық-цилиндрлі формалы кертiгi және фаскасы бар.	ҚР МФ 1.1 «Таблеткалар» м.
Идентификация: - камфора - каротиноидтар - аскорбин қышқылы	Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс 3 R_f 0.065; R_f 0.184; R_f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек. 0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл <i>сумен Р</i> шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы <i>күміс нитраты ерітіндісін Р</i> қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.	ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29 ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28 Сапалық реакция
Орташа масса мен массаның бірыңғайлығы	555 мг-нан 645 мг дейін	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.7

34 - кестенің жалғасы

1	2	3
Ыдырағыштығы	15 мин көп емес.	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.1
Үгілгіштігі	1 % артпау керек.	ҚР МФ I, т.1, 2.9.7
Аэросил	0.1 % көп емес	ҚР МФ I, т.1, Тіркеме1
Ауыр металдар	0.1 % көп емес	ҚР МФ I, т.1, 2.4.14, А әдісі
Туыстас қоспалар : - гидроксиметил-фурфурол	0.1 %-дан артық емес	ГХ, ҚР МФ I, т.1, 2.4; 2.4.24; 2.2.46
- қоспалар қосындысы	0.5 %-дан артық емес. Оптикалық тығыздығы 0.25- тен кем емес	
Микробиологиялық тазалық	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.</p> <p>Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.</p> <p>1 г құрамында Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudo-monas aeruginosa тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау:		
- камфораның - β-пиненнің	0.9 % - дан артпау керек 0.9 % - дан артпау керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
Орау	Қорапталған блистердегі таблеткалар	УАНҚ-қа сәйкес
Таңбалау	Қаптаудың бекітілген макетін қарау керек	УАНҚ-қа сәйкес

4.4 «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығын анықтау

Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 25 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60 ± 5) %. Дәрілік препаратты сақтау арнайы жүзеге асыру орамасында жасалды. (ТУ 9572-037-11624078-99 бойынша қағаз бен полиэтиленнен жасалған контурлы-шұңқырсыз орама). Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай. «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС-нен алынған үш тәжірибе-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді (кесте 35).

Кесте 35 - «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығына зерттеудің тәжірибе-өндірістік сериялары

Серия №	Серияның көлемі	Шығарылған күні	Зерттеуге ұсынылған уақыты (айлармен).
050313	99.9 кг	5 наурыз 2013 г	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
100313	100.0 кг	10 наурыз 2013 г	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
150313	99.9 кг	15 наурыз 2013 г	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.

36, 37, 38 кестелерде физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендерін қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілді.

Сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, идентификация, орташа салмағы, орташа салмақтан ауытқу, мөлшерлі бірліктердің біркелкілігі, үгітілуге төзімділік, ыдырау, микробиологиялық тазалық, белсенді заттардың құрамы (камфора, β -пинен), β -каротинге қайта санаудағы каротиноидтар, аскорбин қышқылы.

Сонымен, сақтау кезінде сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады. Екі жыл аралығында 25 ± 2 °С температурада және тиісті ылғалдылық 60 ± 5 % болған жағдайда «Эксаир» түйіршіктері зерттеу кезеңінде құрамы бойынша тұрақты болды. Сандық және сапалық көрсеткіштерінде өзгерістер болмады.

Болжамды сақтау мерзімі 2 жыл.

Тұрақтылықты зерттеу «Эксаир» таблеткалары құрамының оңтайлылығын және технологиясының ұтымдылығына дәлел болды.

Кесте 36 - «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу. Серия 050313

Температура: 25 ±2 °С		Сынақ басталған күн 05.03.13 ж.						
Ылғалдылығы: (60±5) %		Сынақ аяқталған күн 05.03.15 ж.						
Қорап – блистерлік орамада ТУ 9572-037-11624078-99.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түсті таблеткалар, жазық-цилиндрлі формалы кертiгi және фаскасы бар.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- камфора	Зерттелетін ерітіндінің құрамындағы компоненттерді анықтау кезінде алынған хроматограммадағы негізгі пикті ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерітіндінің хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикіне сәйкес келуі қажет							
-каротиноидтар	Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында 3-тен кем емес көк түсті жолақ көрінуі тиіс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйіршіктер ұнтағын 3 мл сумен P шайқайды және фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы күміс нитраты ерітіндісін P қосқанда сұр түсті тұнба түзіледі.							
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа массасы 0.580 до 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.59	0.60	0.60	0.59	0.61	0.60	0.60

36 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ыдырағыштығы	Суда P 15 мин артпау керек	9	8	7	8	9	9	8
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Қаттылық төзімділігі	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1	4.0	3.8	3.9	4.1
Аэросил	5,5 % артпау керек	2.4	2.3	2.4	2.2	2.3	2.5	2.2
Микробиологиялық тазалығы г.	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді (3А категориясы).	Сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау: -камфора -β-пинен -β-каротиноидқа шағып есептелген каротиноидтар	Таблеткаға 0.9 мг кем болмау керек Таблеткаға 0.9 мг кем болмау керек 8·10 ⁻⁴ мг/таб кем емес	0.91 0.920	0.82 0.900	0.91 0.910	0.90 0.900	0.90 0.880	0.89 0.900	0.90 0.880
аскорбин қышқылы	0.045 г-нан до 0.055 г- ға дейін	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0049	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0049	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0048	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0047	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0047	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0046	8.5·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0046

Кесте 37 - «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу. Серия 10.0313

Температура: 25 ±2 °С		Сынақ басталған күн 10.03.13 ж.						
Ылғалдылығы: (60±5) %		Сынақ аяқталған күн 10.03.15 ж.						
Қорап – блистерлік орамада ТУ 9572-037-11624078-99.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түсті таблеткалар, жазық-цилиндрлі формалы кертiгi және фаскасы бар. Таблеткалардың бетiнде мәрмәрлық болуы рұқсат етiледi.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:		Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- камфора	Зерттелетiн ерiтiндiнiң құрамындағы компоненттердi анықтау кезiнде алынған хроматограммадағы негiзгi пиктi ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерiтiндiнiң хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикiне сәйкес келуi қажет							
-каратиноидтар	Зерттелетiн ерiтiндiнiң хроматограммасында 3-тен кем емес көк түстi жолақ көрiнуi тиiс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйiршiктер ұнтағын 3 мл <i>сумен Р</i> шайқайды және фильтрлейдi. Фильтратқа 2-3 тамшы күмiс нитраты ерiтiндiсiн <i>Р</i> қосқанда сұр түстi тұнба түзiледi.							
Орташа массасы	Таблеткалардың орташа массасы 0.580 до 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.60	0.59	0.59	0.60	0.61	0.59	0.60

37– кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ыдырағыштығы	Суда <i>P</i> 15 мин артпау керек	9	8	7	8	9	9	8
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Мьжуға төзімділік	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1	4.0	3.8	3.9	4.1
Аэросил	5,5 % артпау керек	2.4	2.3	2.4	2.2	2.3	2.5	2.2
Микробиологиялық тазалығы г.	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді (3А категориясы).	Сәйкес	Сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Сандық анықтау: -камфора -β-пинен --каротинодқа шағып есептелген каротиноидтар аскорбин өышөылы	Таблеткаға 0,9 мг кем болмау керек Таблеткаға 0,9 мг кем болмау керек $8 \cdot 10^{-4}$ мг/таб кем емес 0.045 г-нан до 0.055 г- ға дейін	0.90 0.92 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0094	0.88 0.90 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0094	0.91 0.91 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0092	0.94 0.90 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0091	0.93 0.88 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0090	0.90 0.90 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0091	0.90 0.88 $8.5 \cdot 10^{-4}$ мг/таб 0.0090

Кесте 38 - «Эксаир» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу. Серия150313

Температура: 25 ±2 °С								
Ылғалдылығы: (60±5) %			Сынақ басталған күн 15.03.13 ж.					
Қорап – блистерлік орамада ТУ 9572-037-11624078-99.			Сынақ аяқталған күн 15.03.15 ж.					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Крем түсті таблеткалар, жазық-цилиндрлі формалы кертiгi және фаскасы бар. Таблеткалардың бетiнде мәрмәрлық болуы рұқсат етiледi.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация: - камфора	Зерттелетiн ерiтiндiнiң құрамындағы компоненттердi анықтау кезiнде алынған хроматограммадағы негiзгi пиктi ұстап тұру уақыты, салыстыруға алынған ерiтiндiнiң хроматограммасындағы камфораның ұстап тұру пикiне сәйкес келуi қажет	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
-каратиноидтар	Зерттелетiн ерiтiндiнiң хроматограммасында 3-тен кем емес көк түстi жолақ көрiнуi тиiс R _f 0.065; R _f 0.184; R _f 0.793 сары-жасыл фонда және бастаудың сызық жолағында болу керек.							
аскорбин қышқылы	0.1 г уқаланған түйiршiктер ұнтағын 3 мл <i>сумен Р</i> шайқайды және фильтрлейдi. Фильтратқа 2-3 тамшы күмiс нитраты ерiтiндiсiн <i>Р</i> қосқанда сұр түстi тұнба түзiледi.							
Орташа массасы	Таблеткалардың орташа массасы 0.580 до 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.59	0.59	0.60	0.60	0.59	0.60	0.60

38– кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Бдырағыштығы	Суда <i>P</i> 15 мин артпау керек	9	8	7	8	9	9	8
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.4	0.5	0.4	0.7	0.6	0.5	0.4
Мыжуға төзімділік	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1	4.0	3.8	3.9	4.1
Аэросил	5,5 % артпау керек	2.4	2.3	2.4	2.2	2.3	2.5	2.2
Микробиологиялық тазалығы г.	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді (3А категориясы).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: -камфора -β-пинен - β-каротинодка шағып есептелген каротиноидтар аскорбин өйшөбылы	Таблеткаға 0,9 мг кем болмау керек Таблеткаға 0,9 мг кем болмау керек 8·10 ⁻⁴ мг/таб кем емес 0,045 г-нан до 0,055 г- ға дейін	0.92 0.98 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0097	0.92 0.98 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0093	0.91 0.98 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0092	0.90 0.94 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0093	0.90 0.88 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0092	0.90 0.90 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0093	0.90 0.88 8·10 ⁻⁴ мг/таб 0.0092

4.5 «ЗЕРП-АК-БРОНХО» түйіршіктерін өндірудің және «ЭКСКАИР» таблеткасын өндірудің техника-экономикалық негіздемесін жасау

Техника-экономикалық негіздеу «ДӨӨ «Жаңафарм» ЖШС базасында өндірілген «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «Эксакаир» таблеткаларымен жүргізілді.

Техника-экономикалық негіздемелер «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің және «Эксакаир» таблеткаларының өндірістік жобасына арналып құрастырылды. Өндірістік мекеме мен құрал-жабдықтар ДДСҰ GMP талаптарына сай жүргізілді. Мекемедегі өнімнің сапасы мыналарға байланысты қамтамасыз етіледі:

- Германия, Италия, Қытай елдерінің қазіргі заманғы құрылғылары қолданылады;

- Өндірістік үрдістің барлық сатыларында қатал автоматтық бақылау жүйесі қамтылған;

- Соңғы өнімнің сапасын технологиялық бақылау.

«ДӨӨ «Жаңафарм» ЖШС базасынан алынған 2015 ж. мамырға дейінгі шығын түрлерінің бағасы.

Өндірістік шығындарға келесілер жатады:

- Персоналдың еңбек жалақысының үлесіне 6 %;

- Энергияны пайдалану, амортизациялық алымдар, ремонттық қор сияқты басқа да шығындарға 13 %;

39 - кестеде «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің немесе «Эксакаир» таблеткаларының өндірісіне кететін шығындарды есептеу нәтижелері келтірілген.

Кесте 39 – «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері немесе «Эксакаир» таблеткаларының өндірісінің өндірістік шығындары

№	Элементті шығын	Сомасы, теңге
1	Қызмет етуші персоналдың еңбек жалақысының жылдық қоры	6360240
2	Шикізат пен негізгі материалдардың жылдық шығыны	10500000
3	Энергияны қолдануға байланысты шығындар	12000000
4	Амортизациялық алымдар	2540000
5	Қор бөлшектері мен инструменттер	90000
6	Жөндеу жұмыстарының қоры	700000
7	1-6 пункттерінің басқа да шығындары 5 %	1035620
8	Қорытынды	22285898

Шығын өндірістің өзіндік құнына, толық өзіндік құнына, босатудың минимальды бағасын есептеулерден тұрады.

Өндірістің өзіндік құны негізгі шикізатқа кеткен шығыннан, көмекші заттарға және басқа да өндірістік шығындардан тұрады.

Өндірістің өзіндік құны:

- Әкімшілік шығындар – 39 %;

- Коммерциялық шығындар – 20 %;

Административтік шығынға кіретін салықтар:

- Қосылған құны;
- Мекеме пайдасы;
- Мүлік және басқалар.

Коммерциялық шығындары деп маркетингтік зерттеулер мен жарнамаға кеткен шығындар алынды.

Босатудың минимальды есеп бағасы – толық өзіндік құны мен минимальды табыстылығының (рентабельдігі) қорытындысы. Рентабельдігі толық өзіндік құнының 30 %-ын құрайды.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің техника-экономикалық көрсеткіштері 40 кестеде келтірілген.

Кесте 40 - «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің техника-экономикалық көрсеткіштері

А. ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					1000 құты
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Шығын нормасы	Бағасы (тенге)	Құны
1	2	3	4	5	6
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	Қант опасы	кг	36	144,00	5 184,00
2	Аскорбин қышқылы	кг	0,063	1750,00	110,25
3	Лимон қышқылы	кг	0,063	3010,00	189,63
4	Қырмызыгүл СО ₂ -экстракты	кг	0,315	70000,00	22 050,00
5	Иір СО ₂ -экстракты	кг	0,525	90000,00	47 250,00
6	Құтылар	дана	1000	19,00	19 000,00
Негізгі шикізаттың барлығы					93 783,88
КӨМЕКШІ МАТЕРИАЛДАР					
1	Қораптар	дана	1000,00	24,00	24000
2	Қаптар	дана	1,00	39,00	39
3	Құтыларға этикеткалар	дана	1000,00	10,00	10000
4	Қолдану бойынша нұсқаулықтар	дана	1000,00	0,95	950
5	Крафт қағазы	м	0,10	202,05	20,21
6	Скотч	м	82	1,95	159,9
7	Топтық этикетка	дана	17	0,78	13,26
8	Басқа көмекші материалдар			1000	1000
Көмекші материалдардың барлығы					36 182,37
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы + қаражаттық аударылымдар				500,00
2	Басқа шығындар				200,00

40 – кестенің жалғасы

1		2
Басқа шығындардың барлығы		700,00
ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫНЫҢ БАРЛЫҒЫ		130 666,25
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰН		
Өндірістік өзіндік құн		130 666,25
Әкімшілік шығындар	39%	50 959,84
Коммерциялық шығындар	20%	26 133,25
ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰННЫҢ БАРЛЫҒЫ		207 759,33
В. САТУДЫҢ ЕСЕПТЕЛГЕН БАРЫНША ТӨМЕН БАҒАСЫ		
Толық өзіндік құн		207 759,33
Барынша төмен рентабельдік	30%	62327,80
1000 құтыға ЕСЕПТЕЛГЕН БАРЫНША ТӨМЕН БАҒАНЫҢ БАРЛЫҒЫ		270 087,13
Өнімнің бір бірлігінің бағасы		270.09

Табысы мен сатылу мерзімі

Бұл жобаны жүзеге асыру жылына 1000000 қорап шығаруға мүмкіндік береді, бұл кезде:

- капиталды салымдардың қосындысы – 270090000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 29285954 теңге;
- түйіршіктердің 1 қорабы 270.09 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі түйіршіктердің 1 қорабының сатылу бағасы 270.09 теңге (несие қарыздарын төлеген соң баға төмендетілуі мүмкін);
- Батпақты Иір тамырсабақтарының және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысы негізіндегі түйіршіктердің сатылымы кезіндегі жылдық пайда 270.09 теңге бойынша: $270.09 \cdot 1000000 = 270090000$ теңге;
- жылдық табыс $270090000 - 29285954 = 8213036$ теңгені құрайды.

Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың (окупаемость) сатылу мерзімі 20 формулаға сай есептеледі:

$$T=K:P=270090000:8213036=3 \text{ жыл } 6 \text{ ай} \quad (20)$$

«Эксаир» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі 40 кестеде келтірілген

Кесте 41 – «Эксаир» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі

А. Өндірістің өзіндік құны					10000 конвалют
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Шығын нормасы	Баағасы (теңге)	Құны
1	2	3	4	5	6
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	Қант опасы	кг	5.62	144.00	8295.408
2	Аскорбин қышқылы	кг	0.51045	1750.00	893.2875

41 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
3	Аэросил	кг	1.5375	3010.00	4627.875
4	Дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көміркышқылды экстрактысы	кг	0.3075	70000.00	21525.00
5	Батпақты Иір тамырсабағының көміркышқылды экстрактысы	кг	0.9225	90000.00	83025.00
6	Ламинирленген қағаз п/сіз	кг	7	344.17	2409.19
7	Бумага ламинированная п/мен	кг	7	693.00	4851.00
Негізгі шикізаттың қорытындысы					118006.571
КӨМЕКШІ МАТЕРИАЛДАР					
1	Қораптар	дана	41	55.00	2255
2	Қапшықтар	дана	10	39.00	390
3	Штамптар	дана	10	5000.00	50000
4	Медициналық қолдануға арналған нұсқаулықтар	дана	10000	0.95	9500
5	Крафт қағазы	м	1	202.05	202.05
6	Скотч	м	820	1.95	1599
7	Топтық этикетка	дана	170	0.78	132.6
8	Басқа көмекші материалдар			0.55	0.55
Көмекші материалдар қорытындысы					6,4079.2
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы + аударым				500.00
2	Басқа да шығындар				200.00
Басқа шығындардың қорытындысы					700.00
ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫНЫҢ ЖИЫНТЫҒЫ					182,785.771
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
Өндірістің өзіндік құн					182,785.771
Администраторлық шығындар				39%	7,559.26
Коммерциялық шығындар				20%	3,876.54
БАРЛЫҚ ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					194,221.571
В. ЖҮЗЕГЕ АСЫРУДЫҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫН ЕСЕПТЕУ					
Толық өзіндік құны					194,221.571
Минималды кіріс (рентабельдік)				30%	9245.55
БАРЛЫҚ ЕСЕПТЕМЕНІҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫ 10000 конвалют					203,467.121
ЕСЕПТЕМЕЛІК ҚҰНЫ бір өнімнің бірлігі					20.35

Табысы мен сатылу мерзімі

Бұл жобаны жүзеге асыру жылына 1000000 қорап шығаруға мүмкіндік береді, бұл кезде:

- капиталды салымдардың қосындысы – 20350000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 20350000 теңге;
- таблеткалардың 1 блистері 20.35 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі таблеткалардың 1 блистерінің сатылу бағасы 20.35 теңге (несие қарыздарын төлеген соң баға төмендетілуі мүмкін);

- Батпақты Иір тамырсабақтарының және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысы негізіндегі таблеткалардың сатылымы кезіндегі жылдық пайда 20,35 теңге бойынша: $20,35 * 1000000 = 20350000$ теңге;
- жылдық табыс $20350000 - 19285962 = 8814046$ теңгені құрайды.

Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың (окупаемость) сатылу мерзімі 20 формулаға сай есептеледі:

$$T=K:П=20350000:8814046=2 \text{ жыл } 3 \text{ ай} \quad (20)$$

Экстракттар мен олардың негізіндегі дәрілік заттар өндірісінің техника-экономикалық көрсеткіштері анықталды.

5 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫГҮЛ ГҮЛДЕРІ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТТАРЫНЫҢ, «ЗЕРП-АК БРОНХО» ТҮЙІРШІКТЕРІ МЕН «ЭКСКАИР» ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЖӘНЕ АРНАЙЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

5.1 Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарының, «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткаларының қауіпсіздігін анықтау

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттардың жедел және созылмалы уыттылығын, жергілікті тітіркендіргіш, аллергиялық әсерін және қауіпсіздігін, сонымен қатар «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қабынуға қарсы және жөтелге қарсы әсерлерін Р.У. Хабриевтың жалпы редакциялауы бойынша құрастырылған «Жаңа фармакологиялық заттарды эксперименталды (клиникаға дейінгі) зерттеу» нұсқаулығы (2005 жыл) [80]. және Абдуллин К.А., Рахимов К.Д. және З.К. Кульжановтардың құрастырған методикалық нұсқаулығы «Нестероидты фармакологиялық заттардың қабынуға қарсы әсерлерін клиникаға дейінгі зерттеу», 1997 [81] негізінде Б.А. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының виварийінде жүргізілді.

Тәжірибе алдында жануарлар екі апталық карантиннен өтті және виварийдің стандартты тамақтану рационында болды. Тәжірибелік жануарларда көмірқышқылды экстракттардың уыттылығы терапиялық белсенділігі бар еңгізу жолына қарай зерттелді. Еңгізу алдында зерттелетін көмірқышқылды экстракттардың қажетті мөлшері суспензия түрінде тазартылған суда ерітілді. Бірінші еңгізілген мөлшер жануарлардың кг салмағына 300 мг-нан басталды. Эксперимент барысында барлық жануарлардың тірі қалуына байланысты зерттелетін көмірқышқылды экстракттардың мөлшерлері жоғарылатылды, яғни 300, 500, 900, 2500 мг құрады. Жедел уыттылықты бағалауды тексіз ақ тышқандарға (салмағы 18-25 г) жүргізілді. Зерттелетін сулы көмірқышқылды экстрактыларды ақ тышқандарға ашқарында ауыз арқылы бір рет (1:10) арнайы зондпен 300 мг/кг –нан бастап 2500 мг/кг дейін еңгізілді. Әрбір мөлшер 2 сериядан тұратын 10 топты 6 данадан құрайтын 60 дана ақ тышқандарға сыналды. Эксперименталды көмірқышқылды экстрактыны жануарларға еңгізгеннен кейін улану клиникасы 2 сағат сайын және жұмыс күнінің соңында бақыланды. Келесі бақылау мерзімі 14 тәулікте болды. Бақылау барысында жануарлардың жағдайлары, яғни тыныс алу жиілігі және тереңдігі, ұйқышылдығы, шапшаңдықтары, қимыл координациясы, құлақ және құйрық тері жабдықтарының түстерінің өзгеруі, су және тамақты тұтынуы, дене салмағының өзгеруі, зәр шығару жиілігі, фекальді массаларының көлемі және консистенциясы, жанасу, ауырсыну, дыбыстық және жарықтық тітіркендіргіштерге жауабы бағаланды.

Зерттеулердің нәтижесінде батпақты Иір және Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттарын 300, 500, 900 және 2500 мг/кг мөлшерде ақ

тышқандарға энтералды жолмен арнайы зондпен енгізгенде 2 апта бойы жануарлардың өлімі тіркелмеді, олардың қимыл координациясы, ОЖЖ қозуы, диспепсиялық көріністер байқалмады, салмақ жоғалтпады, барлық рефлексдер сақталған және т.б. (кесте 42). Зерттеу нәтижесін қортындылай отырып, зерттелген көмірқышқылды экстракттардың эксперименталды жануарлардың ағзасына ешқандай уыттылық әсері жоқ және зиянды емес деген тұжырымға келуге болады.

Кесте 42 – Жедел уыттылығын зерттеудегі көмірқышқылды экстракт мөлшерлерінің эксперименталды ақ тышқандарға әсерлері

Заттардың мөлшері мг/кг	Заттардың атауы					
	Бақылау тобы		Батпақты Иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстрактысы		Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстрактысы	
	т	ө	т	ө	т	ө
300	6	0	6	0	6	0
500	6	0	6	0	6	0
900	6	0	6	0	6	0
2500	6	0	6	0	6	0
Ескерту- т- тірі жануарлар; ө- өлген жануарлар						

Кестеде көрсетілгендей, көмірқышқылды экстракттардың 300 мг/кг-нан 2500 мг/кг дейін мөлшерлерін енгізгенде барлық жануарлар тірі қалды.

Алынған сандық мәліметтерді Стьюдент-Фишер критерийлерінің көмегімен вариациялық статистика әдісімен өңделді. Экстракттардың жедел және созылмалы уыттылығын зерттеулерін сараптай келе, оларды уыттылығы аз немесе мүлдем уытты емес заттарға, яғни уыттылығы бойынша V классқа жатқызуға болады.

Эксперимент соңында жануарлардың өлімі болмауына байланысты ЛД50 есептеу мүмкіндігі болған жоқ.

Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдерін көмірқышқылды экстракциялау әдісімен алынған экстракттардың созылмалы уыттылығын зерттеу.

Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдерін көмірқышқылды экстракциялау әдісімен алынған экстракттардың сулы ертіндісін 30 күнге созылған, ұзақ енгізу арқылы «созылмалы» уыттылығын анықтау үшін жүргізілген зерттеулердің негізгі мақсаты: жоғарғыда айтылған заттардың эксперименталды жануарлар ағзасына зақым келтіру сипатын зерттеу; оларға сезімталдығы жоғары ағзалармен мен жүйелерді анықтау және гистологиялық және патоморфологиялық зерттеу жолдарымен қорытындылау.

Енгізілген затты зерттеу ұзақтылығы, олардың клиникада қолданылу ұзақтылығына сәйкес болуы керек. Экстракттарды клиникада 10-14 күн шамасында қолдану керек болса, оларды енгізу ұзақтылығы 30 күнді құрайды.

Созылмалы уыттылығын анықтау тексіз ақ тышқандарға (салмағы 18-25 г) жүргізілді. Зерттелетін көмірқышқылды экстракттардың сулы ерітіндісі суспензия түрінде ақ тышқандарға ауыз арқылы тәулігіне 1 рет 30 күн бойы (10:1) арнайы зондпен енгізілді. Зерттеуге арналған жануарлар 5 топтан 2 серияға бөлініп, әр топтағы жануар саны 6 ақ тышқандардан құралды. 1 серияны құрайтын 5 топ жануарларына батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысының суспензия түріндегі сулы ерітіндісі енгізілді. 1-ші топ-бақылау тобы. Бақылау тобындағы жануарлар тазартылған су қабылдады. Эксперименталды 2, 3, 4 және 5 топ жануарларына 300 мг/кг; 500 мг/кг; 900 мг/кг және 2500 мг/кг мөлшерінде зерттелетін экстракттар енгізілді. 2 серияны құрайтын 5 топ жануарларына дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстрактысы суспензия түрінде сулы ерітіндісі енгізілді, 1-ші бақылау тобының жануарлары тазартылған су қабылдады, ал келесі 2, 3, 4 және 5 топтарының жануарларына 300 мг/кг; 500 мг/кг; 900 мг/кг; 2500 мг/кг мөлшеріне сәйкес жоғарғыда көрсетілген көмірқышқылды экстракттардың суспензия түріндегі сулы ерітінділері енгізілді. Зерттеліп отырған экстрактылардың уытты әсерлері зерттеу мақсатында 4 аптаға созылған 1 және 2 сериядағы 10 топ жануарлар ағзасына ішке енгізгеннен кейін 30 күн бойы 2 сағат сайын және әрбір жұмыс күнінің соңында бақыланып отырды. Тәжірибе жүргізілген уақыт барысында жануарлардың жағдайлары, жем және су ішулері қадағаланып, жүні және шырышты қабаттарының күйі мен түстері, тыныс алу жиілігі және тереңдігі, ұйқышылдығы, шапшаңдықтары, қимыл координациясы, құлақ және құйрық тері жабдықтарының түстерінің өзгеруі, дене салмағының өзгеруі, зәр шығару жиілігі, фекальді массаларының көлемі және консистенциясы, дыбыстық және жарықтық тітіркендіргіштерге жауабы бағаланды. Жануарлардың дене салмағы аптасына бір рет өлшенді.

Тәжірибе алдындағы 1 аптада және тәжірибе соңындағы 4 аптада жануарлар қанындағы жалпы эритроциттер, лейкоциттер сандары және құрамындағы гемоглобин мөлшері анықталды. Аталған көрсеткіштерді анықтау үшін зертханаға ақ тышқандардың құйрық тамырынан 1.0 - 1.5 мл қан алынды.

Зерттеу жұмыстары аяқталған соң, эксперименталды жануарлардың ішкі мүшелерінің салмағын және уытты әсерге сезімтал мүшелерді анықтау мақсатында, әр топтан 2 ақ тышқандар өлтірілді. Өлтірілген жануарлардың ішкі мүшелері патогистологиялық зерттеулерге ұсынылды.

Алынған лейкоциттер мен эритроциттердің жалпы саны автоматты түрде «Пикоскель ПС-4М» есептеуіш торында, ал гемоглобин - «Целлоскоп» спектрофотометриялық қондырғысында анықталды.

Патогистологиялық зерттеулерді жүргізу үшін, жануарлардан алынған мүшелерді 10 % нейтралды формалинде өңделіп, гематоксилин және эозинмен боялды.

Алынған сан көрсеткіштері вариационды статистика әдіс Стьюдент-Фишердің t-критериясы бойынша өңделді

Кесте 43– Зерттелуші затты 4 апта енгізгеннен кейінгі ақтышқандардың дене салмақ динамикасы (бастапқы салмаққа % өлшеммен)

Жануарлар тобы	Зерттеу жүргізу уақыты (апталар)				
	Тәжірибе алдында	1	2	3	4
1– бақылау	21±1.03	22±1.31	22±0.60	23±0.86	20±0.58
2- Батпақты Иір экстрактысы	22±0.58 (p >0.05)	22±1.24 (p >0.05)	22±1.05 (p >0.05)	18±0.58 (p < 0.01)	19±0.36 (p >0.05)
3- Қырмызыгүл экстрактысы	22±1.24 (p >0.05)	22±1.05 (p >0.05)	20±0.86 (p >0.05)	18±0.91 (p < 0.01)	19±0.68 (p >0.05)

Жоғарғы кестеде көрсетілгендей, тәжірибе барысында эксперименталды жануарлардың дене салмақ динамикасында оң ерекшеліктер байқалды, яғни зерттелуші экстракттарды енгізу барысында тәжірибелік жануарлардың денеге салмақ қосуы қалыпты көлемде болды.

Тәжірибе соңындағы гематологиялық көрсеткіштерді сараптауда қан құрамындағы гемоглобин, эритроциттер және лейкоциттер сандарының кейбір ауытқулары болғанын байқауға болады. (ауытқулар 44 кестеде көрсетілген).

Кесте 44 – экстракттардың созылмалы уыттылықтарын анықтауда ақтышқандарға жүргізілген зерттеулердің гематологиялық көрсеткіштері

Зерттелетін көрсеткіш	Жануарлар тобы				
	1	2	3	4	5
1-ші апта					
Эритроциттер (x10 ¹² /л)	8.83±0.02	8.9±0.10	8.8±0.30	8.8±0.40	8.74±0.01
Гемоглобин (г/л)	14.3 ±14.6	14.6±30	15.0±50	14.0±40	13.8±5.9
Лейкоциттер (x10 ⁹ /л)	6.55±0.67	6.8±0.60	6.4±0.60	6.5±0.90	6.14±0.53
4-ші апта					
Эритроциттер	8.80±0.04	9.2±0.20	8.0±0.10	8.5±0.20	8.76±0.04
Гемоглобин	14.2±5.80	14.9±20	15.7±30	14.9±30	14.2±7.30
Лейкоциттер	6.97±0.72	7.7±0.40	6.6±0.80	6.9±0.40	6.31±0.55

Көмірқышқылды экстракттардың созылмалы уыттылығын зерттеу соңында, эксперименталды ақтышқандарды сойып, ішкі мүшелеріне макроскопиялық және микроскопиялық зерттеулер жүргізілді. Макроскопиялық визуалды тексеру барысында 2, 3, 4, 5 топ жануарларының ішкі мүшелеріне уытты әсерлердің жоқ екендігі және оларда патологиялық өзгерістердің болмағаны анықталды. Барлық тәжірибелік топтардағы жануарлардың ішкі мүшелерінің салмағын анықтау кезінде ешқандай статистикалық өзгерістер байқалмады. Байқаудың нәтижелері 45 кестеде көрсетілген.

Кесте 45 – Созылмалы уыттылығын анықтау барысында экстракттарды енгізгеннен кейінгі ақ тышқандар ішкі мүшелерінің салмағы

Зерттелетін ағза	Жануарлар тобы				
	1	2	3	4	5
Жүрек	1.12±0.63	1.02±0.23	1.14±0.21	1.10±0.42	1.97±0.72
Бауыр	1.32±1.18	1.52±0.18	1.42±0.28	1.38±0.23	1.60±1.07
Бүйректер	0.72±0.48	0.63±0.38	0.70±0.33	0.67±0.34	0.63±0.42
	0.74±0.42	0.64±0.34	0.72±0.22	0.70±0.14	0.65±0.39
Өкпе	0.67±0.10	0.62±0.12	0.66±0.20	0.63±0.20	0.64±0.09

Патоморфологиялық көріністер. Эксперименталды ақ тышқандардың жүндері таза, жылтыраған, жүндерінің түсу ошақтары байқалмады. Экстрактылардың созылмалы уытты әсерін анықтау үшін эксперимент соңында жануарларға эвтаназия жасап (жеңіл эфирлік наркозбен декапитация), ішкі мүшелерді макроскопиялық қарау арқылы іске асты.

Макроскопиялық зерттеулер. Экстракттар енгізілген эксперименталды топтардағы жануарлардың ағзасын ашып қарағанда, кеуде және құрсақ қуыстарындағы ішкі мүшелердің түстері өзгермеген, консистенциясы қалыпты және анатомо-топографиялық параметрлері қалыпты жағдайда болды. Ішкі мүшелерінің анатомиялық формалары, орналасуы дұрыс, құрсақ және өкпе қап қуыстарында мөлдір сұйықтықтардың іздері бар және қантамырлары қанға толы.

Жүректің көлемі мен қалпы өзгермеген. Жүрек бұлшық еті қоңыр түсті және тығыз. Өкпенің беткі қабаты ақшыл—қызғылт түсті, кеуде қуысын ашқанда өкпеден ауа шықты. Тіндерді кескенде бірыңғай ақшыл-қызғылт түске ие болды. Өкпеден тыс бронхтың шырышты қабығы тегіс, жылтыр, ақшыл-қызғылт түсті, қан кету белгілері болған жоқ.

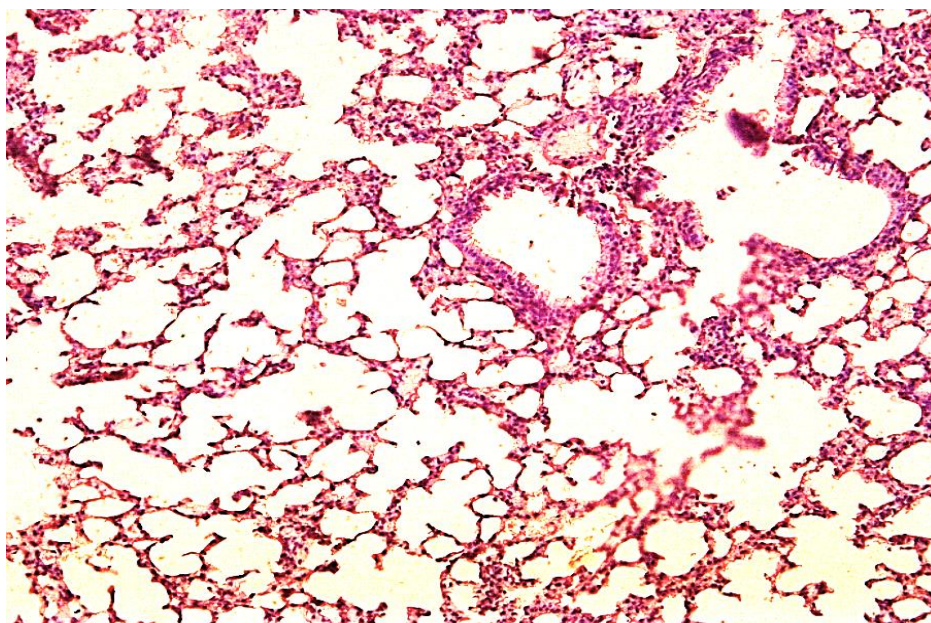
Асқазанның шырышты қабығы ақшыл-қызғылт түсті, бүрмелі, қан кету және ойық жаралардың белгілері болған жоқ.

Аш және тоқ ішектердің шырышты қабаты ақшыл-қызғылт түсті, барқыттай, қан кету, ойық жара белгілері болған жоқ.

Бауыр көлемі және қалпы өзгермеген. Бауыр қабығы жұқа, мөлдір. Бауыр тіндері қоңыр түсті және тығыз.

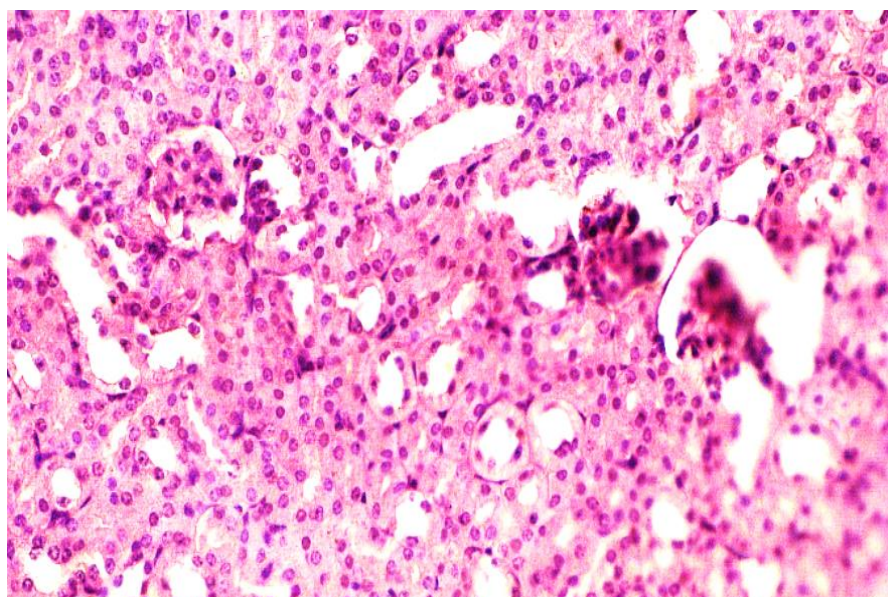
Бүйректің көлемі және қалпы бақылауға алынған бүйректен айырмашылығы болмады, қабығы жеңіл алынды. Бүйректің үстіңгі қабаты тегіс, біркелкі, қоңыр-сұр түсті және оны екіге бөлгенде миы және қыртысты заттары анық байқалды. Көк бауыр қою-шия түсті, жоғарғы қабаты тегіс, консистенциясы тығыз.

Көмірқышқыл экстракттарының созылмалы уыттылығын зерттеу барысындағы ішкі ағзаларды макроскопиялық зерттеу кезінде 2, 3, 4, 5 топтарда ешқандай патологиялық өзгерістер байқалмады.



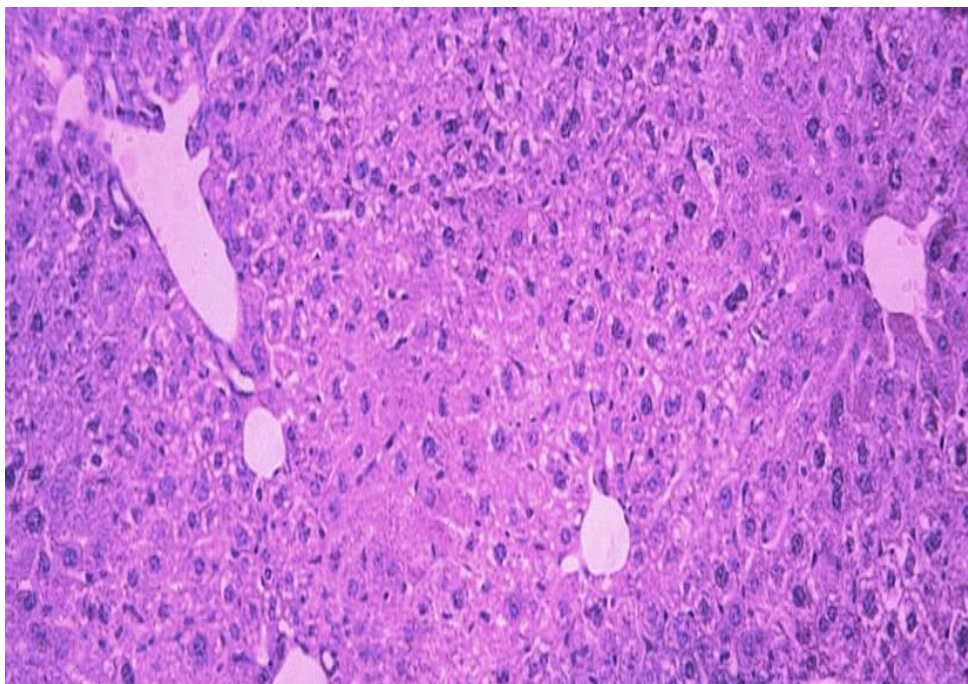
Сурет 16 – Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысы енгізілген топтағы ақ тышқанның өкпесі

Зерттелген экстракттарды енгізілген топтағы ақ тышқандардың өкпесін зерттеу барысында, альвеолярлы қуыстары бос, бронх ағашының эпителиі қарқынды боялған. Декапитацияның салдарынан бірлі-жарым бөліктерінде жаңадан қан кету байқалады. Қан айналымы бұзылуының белгілері байқалмады. Экстракттар енгізілген топтағы ақ тышқандардың өкпесін зерттеу барысында, патологиялық өзгерістер байқалмады.



Сурет 17 – Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысыенгізілген топтағы ақ тышқанның бүйрегі

Зерттелген экстракттар енгізілген топтағы ақ тышқандардың бүйректерін зерттеу барысында, канал эпителилері бірыңғай боялған, ядросы бояуларды жақсы қабылдайды. Қалыпты гистологиялық құрылымы сақталған. Қан кету, ісік белгілері табылған жоқ. Зерттелген экстракт енгізілген топтағы ақ тышқандардың бүйректерін зерттеу барысында патологиялық өзгерістер байқалмады.



Сурет 18 – Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысы енгізілген топтағы ақ тышқанның бауыры

Зерттелген экстракттар енгізілген топтағы ақ тышқандардың бауырын зерттеу барысында, гепатоциттер бояуды жақсы қабылдады, қан кету белгілері байқалмады. Гистологиялық құрылымы сақталған, гепатоциттердің әдеттегі орналасуы қалыпты. Қан кету белгілері табылған жоқ. Зерттелген экстракттар енгізілген топтағы ақ тышқандардың бауырларын зерттеу барысында патологиялық өзгерістер байқалмады.

Сонымен, ішкі мүшелерінің макроскопиялық визуалды және гистологиялық микроскопиялық зерттеулер көрсеткендей, ауыз арқылы енгізу барысында зерттеліп отырған экстракттар жануарлар ағзалары мен тіндеріне жалпыпатологиялық және арнайы деструктивті өзгерістер шақырмады, берілген экстракттардың эксперименталды жануарлар ағзасына ешқандай улы әсерінің жоқтығы расталды.

Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарының жергілікті тітіркендіргіш қасиеттерін және аллергиялық әсерлерін зерттеу.

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының жергілікті тітіркендіргіш және аллергиялық әсерлерін зерттеу үшін зерттелетін заттарды субкутанды және

субконъюнктивальды енгізу тәсілдері қолданды. Субкутанды енгізу үшін 5 топтан тұратын 2 серияға бөлінген 50 жануарларға эксперименттер жүргізілді. Әрбір теңіз шошқаларының дене салмағы 270.0 – 350.0 құрады. Экспериментке қолданылған 1 сериядағы 1 топ жануарларына тазартылған су, ал 2, 3, 4, 5 топ жануарларына батпақты Иір тамырсабақтарынан алынған көмірқышқылды экстрактысы енгізілді. 2 сериядағы 1 топ жануарларына тазартылған су, ал 2, 3, 4, 5 топ жануарларына дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракт жүні қырқылған аймақтың теріішіне енгізілді. Зерттелетін көмірқышқылды экстракттардың жергілікті тітіркендіргіш әсерін бақылау мақсатында терапевтикалық мөлшерлері (ТМ) және ТМ мөлшердің өсу реті бойынша көмірқышқылды экстракттардан дайындалған – 0.3 %; 0.5 %; 0.9 %; 0.25 % ертінділері теңіз шошқасының арқа тұсына субкутанды 0.5 мл-ден енгізілді. Барлық концентрацияда тітіркендіргіш әсер байқалмады. Тері жабындылары қанағаттанарлық жағдайда болды. Тәжірибе жасалған жануарлар 3 күн бақыланды.

Субконъюнктивальды әдісті қолдануға арналған тәжірибеде батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарынан 0.3 %; 0.5 %; 0.9 %; 0.25 % дайындалған майлы ертіндісін 2 тамшыдан оң көзге арналған түтікше көмегімен 50 қоянның қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына енгізілді. Сол жақтағы бақылау көзіне тазартылған 2 тамшы су тамызылды. Майлы ертіндіні субконъюнктивальды енгізгеннен соң қоянның көздері 30 мин, 4 сағат және 24 сағат өткен соң визуалды бақыланды. Субконъюнктивальды енгізген кезде конъюнктиваның гиперемиясы, ісінуі және көзден жас ағу реакциялары тіркелмеді. Жануарлардың жалпы жағдайы барлық уақытта қалыптан ауытқыған жоқ.

Осылайша, зерттеліп отырған көмірқышқылды экстракттардан дайындалған сулы ертінділер тері астылық және конъюнктивалды енгізу барысында ешқандай тітіркендіргіш әсер көрсетпеді.

Аллергиялық әсерлерін зерттеу.

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттардың аллергиялық әсерлерін анықтау үшін тері бетіне жағу (апликация) және конъюнктивалды енгізу әдістері қолданылды. Тері бетіне апликация жасау үшін дене салмағы 300.0 – 400.0 болатын 2 сериядан 10 топты құрайтын альбинос-теңіз шошқаларының ортаңғы денесінің 2 x 2 см көлемде жүні қырқылған бүйір тұсына жақын аймаққа 300 мг; 500 мг; 900 мг; 2500 мг мөлшерлерде батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған қою көмірқышқылды экстракттарды аптасына 5 реттен 2 апта бойы көзге арналған шыны таяқшамен 0.5 г жағылды. Терінің реакция беруін күнделікті арнаулы шкала бойынша қадағаланып отырды. Бұл эксперимент аллергиялық дерматит даму қаупін анықтайды. Жоғарыда көрсетілген әдістеме бойынша, экстракттарға жоғарғы сезімталдық әсерін зерттеу үшін жануарлардың бүйір терісіне экстракттар 20 рет қайталап жағылуы керек, егер аллергиялық реакциялар байқалмаған жағдайда қайталап жағуды 10 рет жаққаннан кейін тоқтатуға болады.

Тері реакциясын сынау үшін бағалау шкаласы қолданылды. Реакция болған жағдайда эритема аумағы 24 сағат өткен соң Суворов колориметриялық сызғышының көмегімен өлшенеді және келесі шкала бойынша баллмен бағаланады:

- 0 – көзге көрінетін реакция жоқ;
- 1 – барлық бөліктерінде және аймақтарында ақшыл-қызыл эритема;
- 2 - барлық бөліктерінде және аймақтарында ашық-қызыл эритема;
- 3 - барлық аймақта қызыл эритема;
- 4 - эритеманың болуы немесе болмауына байланысты инфильтрация және терінің ісінуі (тері қатпарларының қалыңдауы);

Эритема – некрозға ұшыраған ошақтардың айқын инфильтрациясы, геморрагия және қабыршақтардың түзілуі мүмкін.

Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған ертінділердің және көмірқышқылды қою экстракттардың аллергиялық әсерлерлерін зерттеу нәтижесінде жағылған тері аймағында аллергиялық әсерлер байқалмады.

Субконъюнктивальды әдісті қолданып аллергиялық реакцияны анықтау үшін экстракттардың майлы ертінділері тамшы түрінде алынды. Тәжірибеде батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарының 300 мг; 500 мг; 900 мг; 2500 мг мөлшерлерінен дайындалған, әрбір 2 тамшыда 0.0002; 0.0003; 0.0006 және 0.001 құрайтын майлы ертінділердің 2 тамшысын 50 эксперименталды қояндардың қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына көзге арналған түтікше көмегімен енгізілді. Эксперименталды топқа майлы ертінділерді субконъюнктивальды енгізгеннен соң қояндардың көздері 15 мин, 24 сағат және 48 сағат өткен соң визуалды бақыланды. Бақылау тобы жануарларына өсімдік майы енгізілді. Ертіндіні субконъюнктивальды енгізілген кезде конъюнктиваның гиперемиясы, ісінуі және көзден жас ағу реакциялары барлық топтарда тіркелмеді. Жануарлардың жалпы жағдайлары барлық уақытта қалыптан ауытқыған жоқ.

Реакцияны 15 мин өткен соң (жылдам) және 24-48 сағаттан кейін гиперсезімталдық (баяу) реакциялары визуалды түрде бақыланып, келесі баллдық шкала бойынша бағаланды:

- 1 – жас ағу өзегінің әлсіз қызаруы;
- 2 – жас ағу өзегінің және аққабықтың қасаңқы қабық бағытына қарай қызаруы;
- 3 – барлық аққабықтың және қасаңқы қабықтың қызаруы.

Көмірқышқылды экстракттарынан дайындалған майлы ертінділерді субконъюнктивальды енгізу әдістерін қолдану арқылы жасалған эксперимент нәтижесінде, зерттелген экстракттар эксперименталды жануарлар көзіне аллергиялық әсерлер шақырмады.

Жоғарғыда жасалған зерттеулерді қортындылай келе, батпақты Иір тамырсабақтарынан және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттар тірі ағза үшін қауіпсіз болып табылды, жергілікті тітіркендіргіш, аллергиялық әсерлер көрсетпеді, сондықтан осы ұсынылып

отырған қабынуға қарсы әсері бар және қақырықты түсіретін жаңа дәрілік қалыптарды медицина саласында тыныс жолдарының қабыну ауруларын емдеу және алдын алу мақсатында қолдануға болатындығы дәлелденді.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткалары, Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарының қауіптілігін зерттеу.

Зерттелетін көмірқышқылды экстракттар негізінде ішке қабылдауға болатын дәрілік қалыптар (таблеткалар мен түйіршіктер) алынды. «ЭКСКАИР» таблеткалары мен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің құрамындағы белсенді әсер ететін заттар критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттары. Соруға арналған таблеткалармен ішке қабылдауға арналған түйіршіктер көмірқышқылды экстракт арқылы зерттелді, сол арқылы түйіршіктерден ішке қабылдауға ыңғайлы сұйық дәрілік қалып (ертінділер) дайындалды. Зерттелген дәрілік қалыптардың терапевтикалық мөлшері (бір таблеткадағы белсенді зат 0.017 г) және максимальды мөлшері (0.17 мг) құрайтын 4 топқа бөлінген екі жынысты 25 дана ақ тышқандарға сыналды, яғни суспензияларды асқазан ішіне зонд арқылы 0.5 мл енгізілді. Ал келесі 4 топты құрайтын 25 көртышқандарға таблеткалардан дәл осы принциппен дайындалған сулы суспензия 5 мл көлемде енгізілді. Таблеткалардан дайындалған суспензияны пероралды қабылдаудан кейін 14 тәулік бойына жануарлардың жағдайы бақыланды. Максимальды мөлшердегі препаратты қабылдаған тышқандарда енгізгеннен кейін 15-20 мин шамасында біршама қозулар байқалып, соңынан тежелу жағдайына өтті, қозғалыс белсенділіктері төмендеді, бұл препараттың әсерін көрсетті. Одан кейін тәжірибелік жануарлардың жағдайы 3 сағ өткеннен кейін қалыпты жағдайға түсті. Барлық жануарлар тірі қалды, интоксикация көріністері байқалмады. Ақ тышқандардан және көртышқандардан тұратын 8 топ жануарлары белсенді, қоршаған ортаның тітіркендіргіштеріне реакциялары қалыпты болды. Тәжірибеден алынған нәтижелер таблеткалардан алынған суспензияның тәжірибелік жануарлар ағзасына ешқандай токсикалық әсер жоқтығын және қауіпсіз екендігін дәлелдеді. Көмекші заттардың құрамы оптимальды болып табылады және олар да жануарлар ағзасына кері әсер еткен жоқ.

Осындай әдіспен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері зерттелді. Тәжірибелік жануарлар тобын 6 ақтышқандар (массасы 18-25 г) және 6 көртышқандар (массасы 180-220 г) құрады. Түйіршіктер көмірқышқылды экстракттан ішке қабылдауға ыңғайлы дәрілік қалып - ерітінділер дайындалды. Зерттелген дәрілік қалыптың терапевтикалық мөлшері (бір пакет түйіршектегі белсенді зат 0.043 г) және максимальды мөлшері (0.43 мг) құрайтын 4 топқа бөлінген екі жынысты 25 дана ақ тышқандарға сыналды, яғни ертінділер асқазан ішіне зонд арқылы 0.5 мл енгізілді. Ал келесі 4 топты құрайтын 25 көртышқандарға түйіршіктерден дәл осы принциппен дайындалған сулы суспензия 5 мл көлемде енгізілді. Түйіршіктерден дайындалған ерітіндіні

пероральды қабылдаудан кейін 14 тәулік бойына жануарлардың жағдайы бақыланды.

Зерттелген экстракттар негізінде алынған ішке қабылдауға арналған сулы суспензиялардың және сулы ертінділердің қауіпсіздігін зерттеу үшін жүргізілген эксперимент, тәжірибелік жануарлар ағзасына ешқандай токсикалық әсер көрсетпейтінін және қауіпсіз екендігін дәлелдеді. Көмекші заттардың құрамы оптималды болып табылады және олар да жануарлар ағзасына кері әсер еткен жоқ.

Осыған қарап, «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін токсикалық емес және ағза үшін қауіпсіз дәрілік препарат деп айтуға болады.

5.2 Батпақты Иір тамырсабақтары және Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарынан алынған «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін әсерлерін зерттеу

Лимон қышқылының әсерімен теңіз шошқаларына жөтел шақыру үлгісі бойынша тәжірибе алдында (14-16 сағ. бұрын) салмағы 300.0 - 400.0 болатын 12 теңіз шошқалары (6 ұрғашы және 6 еркек) тағамсыз қалтырылды. Жануарлар, өлшемі 20x14x12 см құрайтын плексигластан жасалған камераларға жеке-жеке орналастырылды. Пневматикалық компрессорды қолдана отырып арнайы құрылғыда орналасқан теңіз шошқаларына 10-17% лимон қышқылының суда ерітілген аэрозолымен 5 мин ингаляция жасалды. Тәжірибе 2 кезеңнен тұрды. 1 кезеңде зерттелетін затты енгізбестен бір күн бұрын, жеке жануарлардың лимон қышқылына реакция қарқындылығы тексерілді. Тәжірибеге жөтелі жиілеген теңіз шошқаларының тобы алынды (орта есеппен 30 мин ішінде 20-30 жөтел ұстамасы байқалғандар алынды).

2 кезеңде (келесі күні) жөтелге қарсы әсер көрсететін зерттеліп отырған заттар (таблеткалар мен түйіршіктер) қолданылды. Ол үшін зерттелетін заттарды жануарларға энтералды жолмен асқазан ішіне (жөтел шақырардан 30-60 мин бұрын) енгізілді. Емдік шаралар қолданылғаннан кейін, пневматикалық компрессорды қолдана отырып арнайы құрылғыда орналасқан теңіз шошқаларына 10-17 % лимон қышқылының суда ерітілген аэрозолымен 5 мин ингаляция жасалды. 15-20 мин арасында байқалған жөтел санын анықтап, емделмеген жануарларды 100 % деп алып нәтижелер процент түрінде көрсетілді. Тәжірибе мақсатына байланысты шетке әсері бар референтті дәрі-дәрмек ретінде либексин (100 мг/кг) суспензия түрінде қолданылды.

Алынған нәтижелер және оны талқылау

СО₂ көмірқышқылды экстракт негізінде алынған батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері экстракттарының жөтелге қарсы белсенділігін анықтау барысында, «ЭКСКАИР» таблеткалары және «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері теңіз шошқаларының салмағына қарай 3 мг/кг; 5 мг/кг; 9 мг/кг; 25 мг/кг мөлшерінде әртүрлі дәрежеде жөтелге қарсы белсенділіктер көрсетті. 39 кестеде көрсетілгендей «ЭКСКАИР» препараты жануардың 1 кг салмағына 3 мг мөлшерде енгізгенде 1.22 % белсенділік көрсетті, ал салыстырмалы препарат ретінде алынған жөтелге қарсы либексин

препараты осы дозада белсенділігі жөнінде 41.85 % құрайды, яғни ол зерттелген препараттан 14.33 есе жоғары болды. Сонымен қатар, «ЭКСКАИР» препаратын 5 мг мөлшерінде енгізгенде 14.16 % жағдайда жөтелге қарсы белсенділік көрсетті, ал либексин бұл дозада 35.83 %, яғни ол зерттелетін препараттан 2.5 есе белсенді болғаны анықталды, сондай-ақ «ЭКСКАИР» препаратын жануардың салмағына 9 мг мөлшерде енгізгенде 31.42 % жөтелге қарсы белсенділік көрсетті, бұл мөлшерде либексиннің белсенділігі 30.55 % құрады. Демек, либексинмен салыстырғанда 1.02 есе белсенді болды. Ал, «ЭКСКАИР» препаратын жануардың салмағына 25 мг дозада енгізгенде 57.27 % жағдайда жөтелге қарсы белсенділік туғызды. Жануарларға осы дозада либексин препаратын енгізгенде 24.19 % жөтелге қарсы белсенділік байқатты. Яғни, «ЭКСКАИР» препараты статистикалық тұрғыда либексиннен 1.22 есе жоғары болғаны дәлелденді (46 кесте). «ЭКСКАИР» препаратының мөлшері артқан сайын, оның жөтелге қарсы белсенділігі де артып отырды. Сонымен қатар «ЭКСКАИР» препаратының әртүрлі концентрациялары 0.5 %; 1 %; 2 % жануарларға зерттелді. Осыған орай, аталған препараттың орташа тиімді дозасы есептелді. «ЭКСКАИР» препаратының T_{D50} – 0.45 мг құрайды.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері 25 мг/кг мөлшерде 58.37 % белсенділік көрсетті.

Кесте 46 - Зерттелген препараттардың жөтелге қарсы белсенділігінің пайыздық көрсеткіштері

Препараттар	Дозалар			
	3 мг/кг	5 мг/кг	9 мг/кг	25 мг/кг
Эксакаир	2.92 %	14.16 %	31.42 %	57.27 %
Либексин	41.85 %	35.83 %	30.55 %	24.19 %
Мукалтин	2.90 %	13.96 %	30.01 %	56.88 %

Кесте 47 - Эксакаир және либексин, мукалтин препараттарының жөтелге қарсы белсенділігі бойынша корреляция коэффициенттері

Препараттар	M±m			
	Дозалар			
	3 мг/кг	5 мг/кг	9 мг/кг	25 мг/кг
Эксакаир	2.73±0.32 p<0.05	3.15±0.33 p< 0.001	2.15±0.2 p< 0.001	8.56±0.16 p<0.05 1.2
Либексин	3.84±0.26	8.0±0.17	8.73±0.007	6.96±0.16
Мукалтин	2.5±0.30 p<0.05	3.01±0.30 p< 0.001	2.02±0.28 p< 0.001	7.45±0.12 p<0.05 1.2

Кесте 48 - Жөтелге қарсы әсеріді зерттеудегі эксперименталды және салыстырмалы препаратпен «Эксаир» таблеткаларының тиімділік көрсеткіштері

Топтар	Мөлшері	Либексин	«Эксаир» таблеткалары
I	бақылау/тобы	-	-
II	бақылау/тобы	-	-
III	3 мг/кг	41.85 %	2.92 %
IV	5 мг/кг	35.83%,	14.16 %
V	9 мг/кг	30.55%	31.42 %
VI	25 мг/кг	24.19 %	57.27 %

Кесте 49 - Жөтелге қарсы әсері зерттеудегі салыстырмалы препаратың және «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тиімділік көрсеткіштері

Топтар		Либексин	«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері
I	бақылау/тобы	-	-
II	бақылау/тобы	-	-
III	3 мг/кг	41.85 %	2.96 %
IV	5 мг/кг	35.83 %,	15.17 %
V	9 мг/кг	30.55 %	32.92 %
VI	25 мг/кг	24.19 %	58.37 %
Ескерту - p – либексинмен салыстырылған корреляция коэффициенті			

5.3 Эксперименталды жануарлардың бронх және өкпе тіндерін қалыпты морфологиялық зерттеу нәтижелері

Морфологиялық зерттеу жұмысына репродуктивті жастағы эксперименталды жануарлардың (теңіз шошқалары) бронхтары мен өкпе тіндері алынды. Тәжірибе барысында жануарлардың мінез-құлықтары ескерілді. Алғашқы күндері жүндері үрпиген, тұмсықтары ыстық, нашар тамақтанды. Келесі күні қайтпайтын жөтел пайда болды. Емнің соңында жануарлардың жүндері тегістеліп, жылтырап көрінді. Тұмсықтары салқын, жөтелі азайған. Жануарлар зертханалық гильотинан көмегімен декапитация арқылы өлтірілді. Кеуде қуысын ашып қараған кезде өкпе – өкпе қап қуысында бос жатқаны анықталды. Париеталды және висцералды өкпе қаптары тегіс, әрі жылтыр. Өкпенің паренхимасы қызғылт түсті, қан тамырлардың қанға толуы біркелкі емес. Ірі бронхтардың кілегейлі қабықтары қызғылт түсті және қуыстарында аздаған шырышты қақырық байқалады. Бұл материал спирттің біртіндеп жоғарылаған концентрацияларынан өткізіліп, парафинге қатырылды. Парафинді кесінділер гематоксилин-эозин бояуымен боялып, үлкейту қабілеті 100-400-ге тең оптикалық микроскоптың қолданылуымен зерттелді.

Бақылау тобындағы жануарлар бронхтары мен өкпе тіндерін қалыпты гистологиялық зерттеу нәтижелері. Өкпенің сыртын қаптайтын висцералды плевра бір қабатты жалпақ мезотелиоциттер мен дәнекер тінді қабаттан құралады. Мезотелиоциттердің ядролары гиперхромды, сопақша-созылыңқы келеді. Ал дәнекер тінді қабаттың құрамында көптеген жасушалар орналасады.

Олардың ядролары ұсақ, гиперхромды. Сондай-ақ дәнекер тіннің құрамында мүшенің бетін бойлай орналасқан талшықтары болады.

Өкпенің паренхимасы өкпе альвеолаларынан және олардың арасында жататын калибрлері әр түрлі бронхтар мен қан тамырлардан тұрады. Альвеолалардың қуысқа қараған беті жалпақ пішінді, ядролары таяқша тәрізді эпителиоциттермен астарланған. Альвеолалардың арасын жұқа перделер бөледі. Онда көптеген жасушалар мен жіңішке талшықтар орналасады.

Бронхтардың кез-келген түрінің кілегейлі қабығында эпителий мен меншікті пластинканың қатысуымен түзілетін қатпарлар (фестондар) болады. Бронхтардың ішкі қабығы бір қабатты көп қатарлы кірпікшелі призма тәрізді эпителиден тұрады. Эпителиоциттерінің сопақша келген кариолеммасы мен хроматиндері айқын білінетін ядролары жасушаның ортасы мен базалды полюсіне жақын орналасады. Жасушалардың арасындағы шекара анық емес және базалды мембранасы да нашар көрінеді. Бронх тармақтарының бойында біртіндеп өзгерістер байқалып отырады. Яғни эпителиоциттердің көлемінің кішіреюі оның цитоплазмасының үлес салмағының азаюына байланысты. Бронх қуысы кішірейген сайын эпителийдің қатары да азаяды. Пішіндері де призма тәрізіден куб тәріздіге ауысады. Мысалы, майда бронхқа келгенде эпителий екі қатарлы куб тәрізді және бір қатарлы куб тәріздіге айналады. Эпителидің астындағы меншікті пластинка борпылдақ дәнекер тінді қабат болғандықтан жасушалар саны да көп және жіңішке талшықтардан тұрады. Сондай-ақ капиллярлар анық көрінеді. Жасушаларының ядроларының пішіндері әр түрлі және қарқынды түрде боялған.

Кілегейлі қабықтың бұлшық етті пластинкасын тегіс салалы бұлшықет жасушаларының тығыз будалары құрайды. Миоциттердің ядролары нашар боялған, пішіндері таяқшаға ұқсас. Бронх қуысы тарылған сайын бұлшықетті пластинканың жұқаруына әкелетін елеулі өзгерістер байқалады.

Кілегейлі қабықтан кейін орналасатын кілегей асты негізінің де алатын орны ерекше. Ол да барған сайын жұқарып, құрамындағы бездері біртіндеп барып, жойылады. Ірі бронхта шеміршек пластинкалар түрінде орналасқан. Қуысының диаметрі 500 мкм ден асатын аса ірі бронхтарда қалың шеміршек сақина түрінде кездеседі. Ал орташа бронхтарда аралшықтар түрінде көрінетін шеміршек қабығы майда бронхтарда мүлдем анықталмайды.

Шеміршек пластинкалары хондроциттер деп аталатын жасушалардан тұрады. Оның шекарасы анық көрінеді. Арасын бөлетін жасушааралық заттар біртекті келеді. Шеміршек пластинкасының орта тұсындағы хондроциттер көбінесе топтасып изогенді топ құрайды. Ядроларының пішіні сопақ және кариолеммасы мен хроматиндері өте анық көрінеді. Пішіндері дөңгелек, сопақ және бұрышты болып келеді. Ал шет жағындағы хондроциттер жалпақ пішінді, ядролары гиперхромды, таяқша тәрізді болуымен ерекшеленеді.

Экспериментальды «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «Эксаир» таблеткаларын зерттеу тобындағы жануарлар бронхтары мен өкпе тіндерін морфологиялық зерттеу нәтижелері.

Тыныс алу жолдарының қабыну үдерістерінің бірден-бір белгісі ұзақ уақытқа созылған, қайтпайтын жөтел болып табылады. Жөтелге қарсы

препараттарды қабынуға қарсы әсері бар препараттармен қатар қолдану аталмыш патологиялық жағдайларды емдеудің дұрыс жолы болып табылады. Алайда, жөтелге қарсы препараттармен ұзақ, әрі табанды түрде емдеу тиімді нәтиже көрсете алмай жататыны белгілі. Мұндай жағдайларда емдеу тиімділігін арттыру мақсатында қосымша дәрілік заттарды қолдану қажеттілігі туындайды.

Сондықтан қазіргі заманға байланысты тыныс алу жолдарында кездесетін патологиялық үдерістердің қай-қайсысында болмасын білінетін жөтелді қайтару үшін жаңа дәрілік заттарды құрастырып, тиімді қолдана білу өзекті мәселе болып табылады. Осы мақсатта зертханалық жануарларға тәжірибелік тұрғыда тыныс алу жолдарының қабыну моделі жүзеге асырылды. Сөйтіп ол стандартты препараттармен және біздің препаратымыздың көмегімен емделді («ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «Эксаир» таблеткалары). Тәжірибе жұмысы 3-4 айлық, салмақтары 270-320 г болатын еркек теңіз шошқаларына жүргізілді. Жануарлардың барлығы виваридің әдеттегі тәртібі бойынша тамақтандырылды. Тәжірибеге дейін 14-16 сағат бойы құсу рефлексі мен құсық массасына тұншығудың алдын алу үшін теңіз шошқаларына тамақ берілу тоқтатылды. Эксперимент барысында жануарлар көлемі 20x14x12 болатын, плексиглаздан жасалған арнайы камераларға бір-бірден орналастырылды. Камераға ультрадыбыстық пневматикалық компрессор арқылы 5-минут бойы аэрозоль (10-17 % лимон қышқылының сулы ерітіндісі) енгізілді. Тәжірибені жүргізуге бір күн қалғанда аллергиялық реакцияны жоққа шығару мақсатында әрбір жануардың лимон қышқылына сезімталдығы тексерілді. Эксперименталды тұрғыда жануарларға жұқтырылған жөтел рефлексі орташа есеппен алғанда 30 минутта 20-30 рет қайталанды. Тәжірибенің екінші кезеңінде емдеу шаралары стандартты либексин мен автордың препараттары арқылы жүргізілді. Жөтелге 5-10 минут қалғанда мөлшерлері әр түрлі зерттелетін заттар ерітінді ретінде асқазанға енгізілді. Олармен қоса бақылау тобындағы жануарлар виварий жағдайында ұсталды. Тәжірибедегі жануарлар 8 топқа бөлінді.

I-II – бақылау топтары.

III, IV, V, VI – стандартты либексин препаратын әр түрлі мөлшерлемеден қолданған топтар.

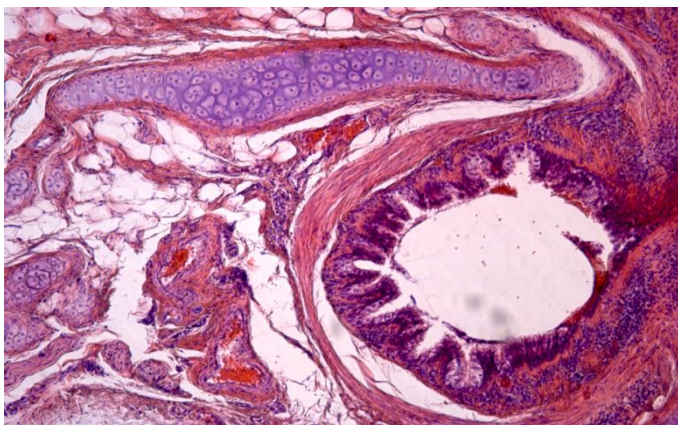
VII, VIII, VIIa, VIIIa – ем ретінде автордың препараттарын таблетка және түйіршіктер түрінде қолданған топтар.

Жануарлар өлтірілгеннен кейін бронх бөлшектері 10 % бейтарап формалин ерітіндісінде бекітіліп, спирттің жоғарылайтын концентрациялары арқылы өткізілді. Парафин блогынан даярланған кесінділер гематоксилин эозинмен боялды. Осы препараттарды микроскоптық зерттеу арқылы келесі нәтижелерге қол жеткізілді.

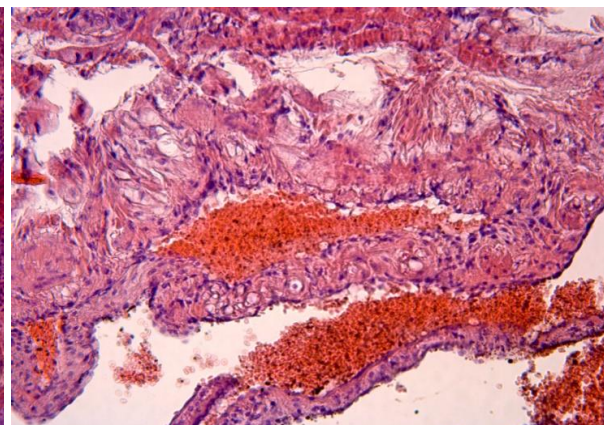
Тәжірибенің үшінші тобы – мөлшері 3 мг стандартты либексин препаратымен емделді.

Морфологиялық зерттеу нәтижесінде ірі бронхтың құрылымы қабырғасының ісінуіне байланысты айтарлықтай өзгерістерге ұшырағаны анықталды. Шеміршектің арасына жиналған су, оның ретсіз орналасуына

әкеліп соққан. Сөйтіп бронх қуысы тарылып, құм сағаты тәрізді пішінге ие болған (19 сурет).



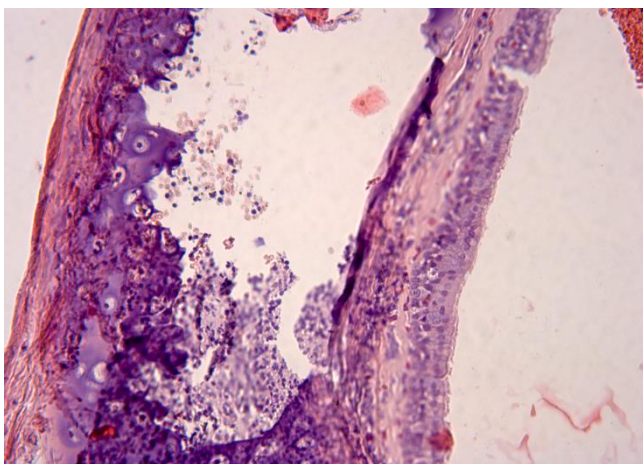
Сурет 19 – Ірі бронх. Эпителий асты ісіну, шеміршекаралық ісіну, бронх қуысының тарылуы x100 бояуы гематоксилин-эозин



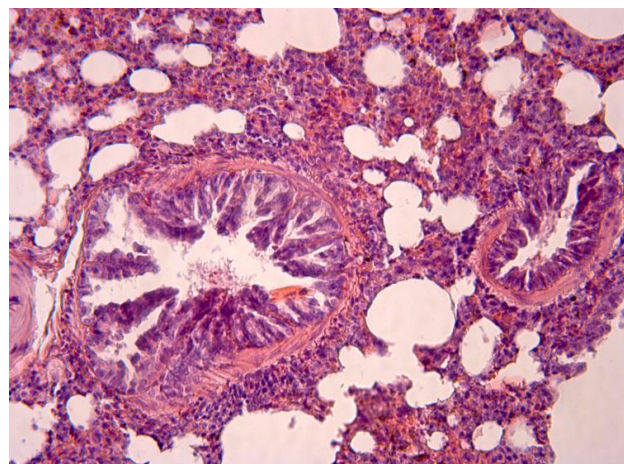
Сурет 20 – Негізгі бронхтың ошақты десквамациясы және қабыну инфильтраты, бронхтың қуысының пішіні құм сағатына ұқсас x 100, бояуы гематоксилин-эозин

Бронхты астарлайтын эпителий қуысқа қарай сылынған. Соның нәтижесінде кілегей асты негізі жалаңаштанған. Бронх қабырғасында қабыну инфильтраты көптеп орналасады (19 сурет).

Бронхтың эпителий асты инфильтрациясы айқын білінеді. Шеміршекте қабыну инфильтрациясы байқалады (20 сурет).



Сурет 21 - Бронхтың эпителий асты инфильтрациясы, шеміршек қабыну инфильтрациясымен өзгеріске ұшыраған x 100, бояуы гематоксилин-эозин



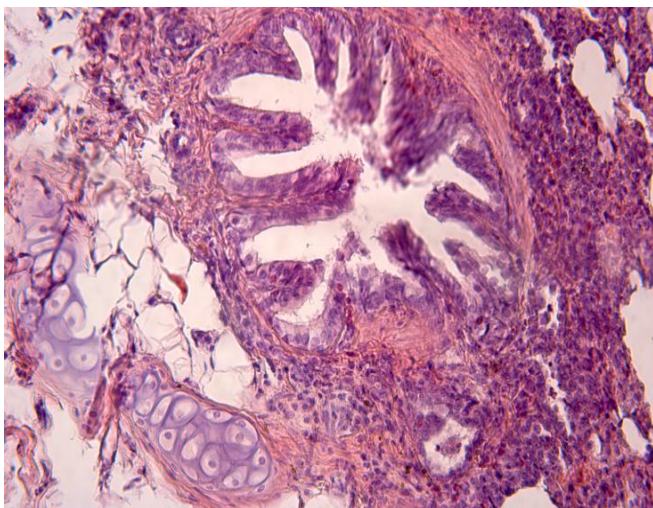
Сурет 22 - Интерстициалды пневмонит, бронх қабырғасының перибронхиалды инфильтрациясы x 100, бояуы гематоксилин-эозин

Өкпе тініндегі альвеолааралық (интерстициалды) перделері қалындаған. Бұған себеп: ісіну, тамырлардың қанға толуы және жасушалардың пролиферациясы (көбеюі). Бронх қуысы тарылған, перибронхиалды инфильтрация орын алған (21 сурет).

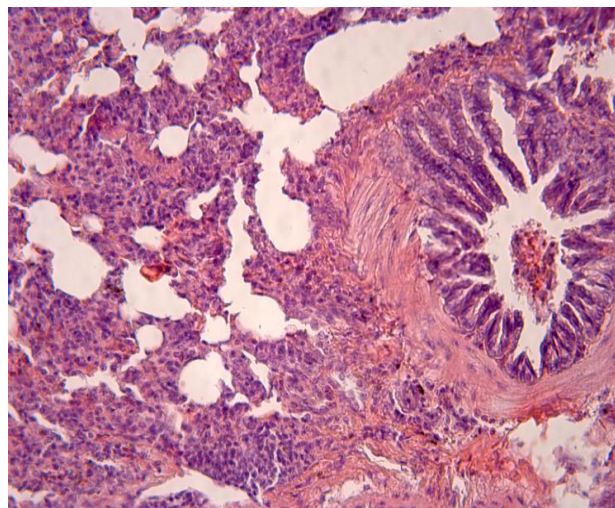
Орташа және майда бронхтарда перибронхтық инфильтрация және ондағы тамырлардың қанға толуы анық байқалады. Бронхтарды астарлап жатқан эпителий қуысқа қарай еміздік тәрізді өсіп, оны тарылтып жіберген. Сондай-ақ шеміршек фрагменттері де кездеседі (22 сурет).

Осылайша үшінші топтағы тәжірибеге алынған жануарларда байқалатын морфологиялық ерекшеліктер бронхиттің дамуын дәлелдесе, өкпеде перибронхиалды қабыну интерстициалды пневмонитке әкеліп соққан.

Төртінші топтың гистологиялық зерттеу ерекшеліктері. Бұл тәжірибеде емдік мақсатта либексиннің 5 мг мөлшері қолданылды. Ірі бронхтарда эпителийдің ошақты десквамациясы орын алған. Ісіну мен тамырлардың қанға толуына орай бронхтың қабырғасы қалыңдай түскен. Бронхтың айналасында перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған (23 сурет). Шеміршек те ісінген. Хондроциттердің цитоплазмасында вакуольдер цитоплазмалық сұйықтыққа толы.



Сурет 23 - Ірі бронх эпителиінің ошақты инфильтрациясы, перибронхиалды қабыну инфильтрациясы және ісінуі. Шеміршек жасушаларының дистрофиясы x 100 бояуы гематоксилин-эозин

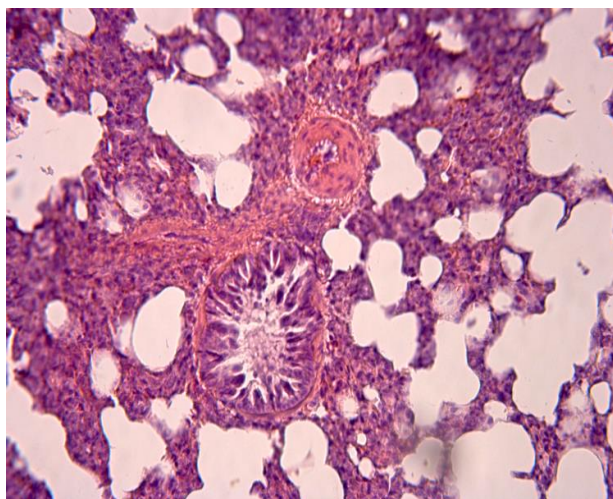


Сурет 24 - Орташа бронх эпителиінің еміздік тәрізді ошақты пролиферациясы x100 HE 5 группа - 9 мг либексин қабылдаған Бесінші топ құрамындағы жануарларға емдік мақсатта 9 мг-дық либексин қабылдағаннан кейінгі микроскоптық сипаттамасы төмендегідей болды

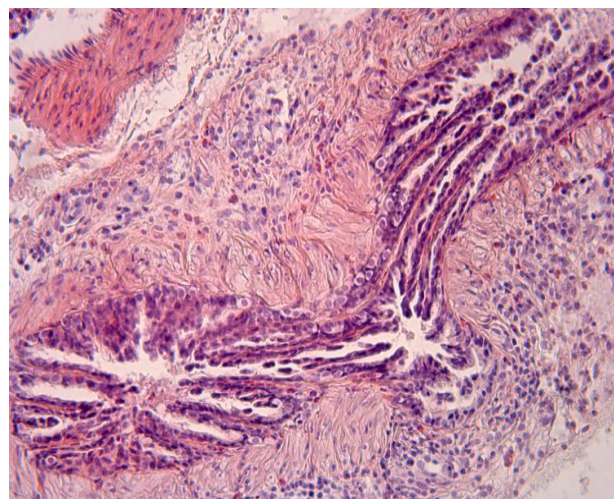
Өкпе тінінде, орташа бронхтарда эпителийдің еміздік тәрізді пролиферациясының нәтижесінде бронхтар қуысы бірден тарылып кеткен. Бронхтарды қоршаған тамырлар қанға толы, қабырғасы қалыңдаған.

Бронхтардың бүкіл өн бойында перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған (23 сурет).

Өкпедегі қабыну үдерісі ошақты сипатқа ие болды. Өкпенің кей жерлерінде альвеолааралық перделердің жұқарғаны көрінді. Бірақ ісіну мен қанға толы тамырлар байқалмады. Жасушалар саны азайған. Орташа және майда бронхтар эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясы сақталып, перибронхиалды қабыну инфильтратының бронхты қоршай орналасқаны көрінеді (24 сурет).



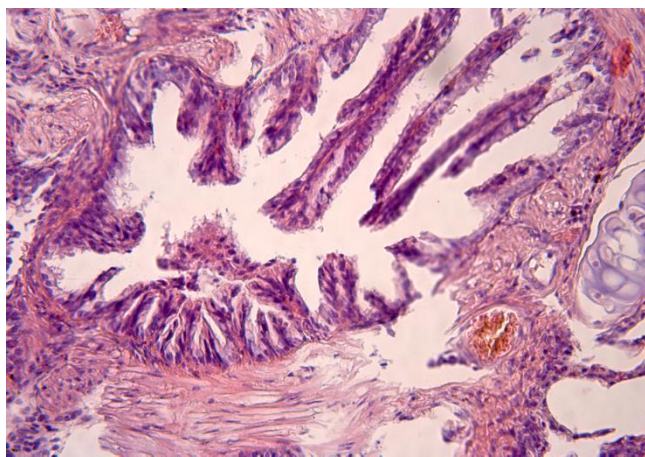
Сурет 25 - Бронх эпителиінің еміздік тәрізді ошақты интерстициалды пневмониті x 100 бояуы гематоксилин-эозин



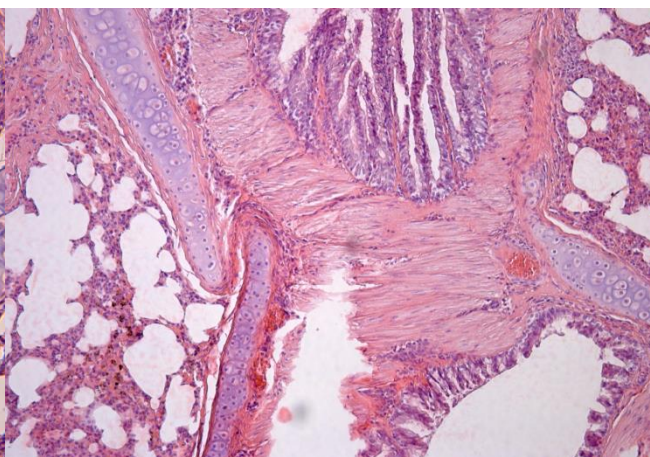
Сурет 26 - Ірі бронхтардағы еміздік тәрізді перибронхиалды инфильтрациясы мен қуысының деформациясы x 100 HE. Стандартты либексин препаратының 20 мг өлшерлемесімен емделген алтыншы топ жануарларына да зерттеу жұмыстары жүргізілді

Ірі бронхтарда перибронхиалды қабыну инфильтраты сақталады. Эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясы анықталады (сурет 25). Кілегейлі қабықтың тарылуынан бронх қуысы деформацияға ұшыраған.

Сонда өкпедегі қабыну үдерісінің ошақты түрде дамығаны анықталды. Алайда эпителидің пролиферациясы перибронхиалды инфильтрация түрінде әлі де болса сақталғаны байқалады. Эпителийасты ісінуі айқын көрінеді (сурет 26).



Сурет 27 - Эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясы, ошақты перибронхиалды инфильтрация x 100 бояуы гематоксилин-эозин

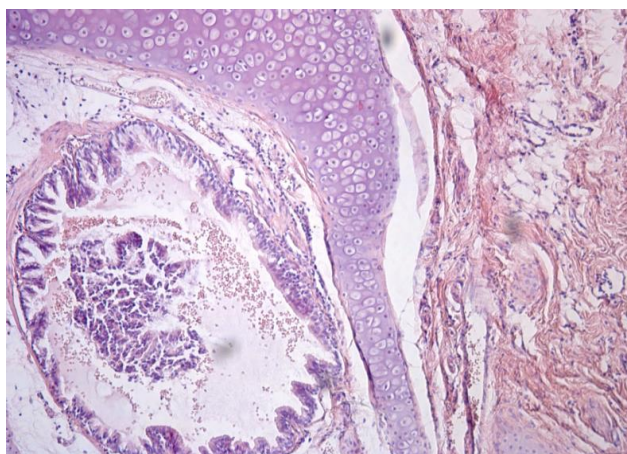


Сурет 28 - Ірі бронх. Эпителидің ошақты пролиферациясы, перибронхиалды инфильтрация x 100 НЕ

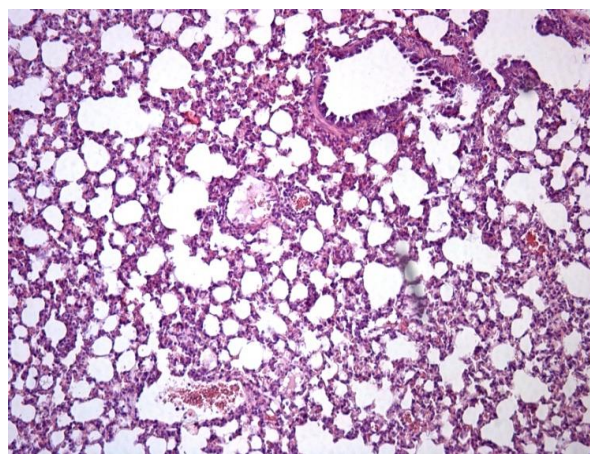
Ірі бронхтарда эпителидің ошақты пролиферациясы көрінеді, ісіну белгілері азайған, бірақ перибронхиалды инфильтрация сақталады (27 сурет).

Сөйтіп, өкпе мен бронхтардың қабыну үдерістерін стандартты препараттың әр түрлі мөлшерлемесін пайдалана отырып емдеу нәтижесін гистологиялық сараптама жасай отырып, қабыну белгілерінің азаюына септігін тигізетіні анықталды.

Жетінші топ жануарларын морфологиялық тұрғыда зерттеу автордың 9 мг таблетка түрінде берілген препаратын қолданғаннан кейін жүргізілді. Нәтижесінде ірі бронхтың құрылымдарының сақталғаны байқалды. Эпителий барлық жерінде біркелкі тегіс. Алайда ошақты перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған (сурет 28).



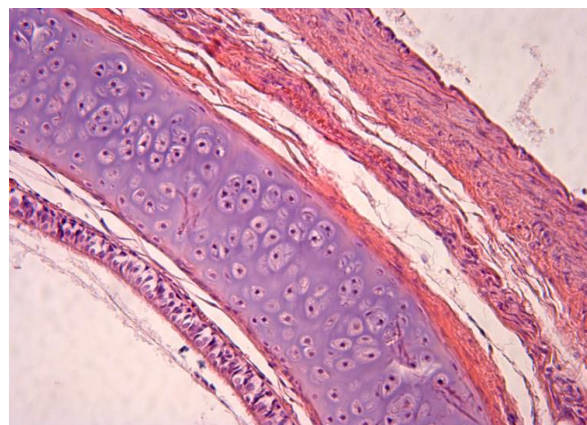
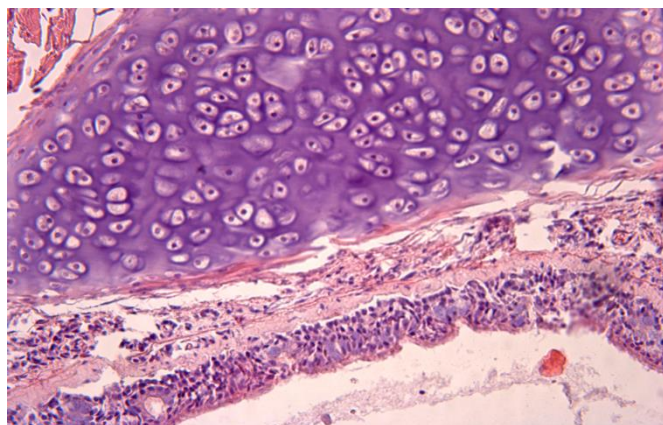
Сурет 29 - Ірі бронхтағы перибронхиалды инфильтрация, эпителиі сақталған x 100 бояуы гематоксилин-эозин



Сурет 30 - Өкпе тіні мен майда бронх, қабырғасының ісінуі, тамыр қанға толы x 200 бояуы гематоксилин-эозин

Эпителий барлық жерінде біркелкі тегіс. Алайда ошақты перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған (29 сурет). Өкпе тінінде альвеолааралық перделері жұқа, тек майда және орташа бронхтар тұсында қалыңдағаны көрінеді. Бронхтардың эпителийі бір қатарлы, кей жерлерінде тарылған, қабырғасының ошақты ісінуі мен қанға толы тамырлар кездеседі (27 сурет).

Препараттың мөлшерлемесі 25 мг таблетка түрінде қолданғаннан кейін зерттелген сегізінші топ өкілдерін гистологиялық зерттеу нәтижесі. Ірі бронхтың қуысы ашық. Эпителиі сақталған. Бронхта аздаған қабыну инфильтрация ошағы бар (28 сурет).

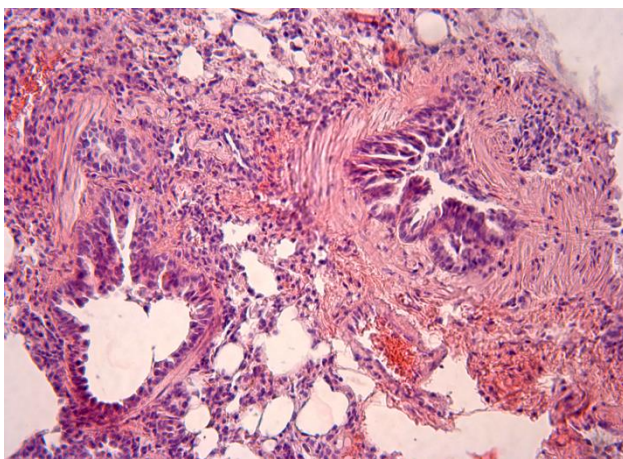


Сурет 31- Ірі бронх қабырғасында аздаған ісіну бар. Қабыну ошағы аздап сақталған. x 100, бояуы гематоксилин-эозин. Морфологиялық зерттеу автордың 9 мг-дық түйіршіктерімен емделген 7^а тобында мынандай нәтижелерге қол жеткізді

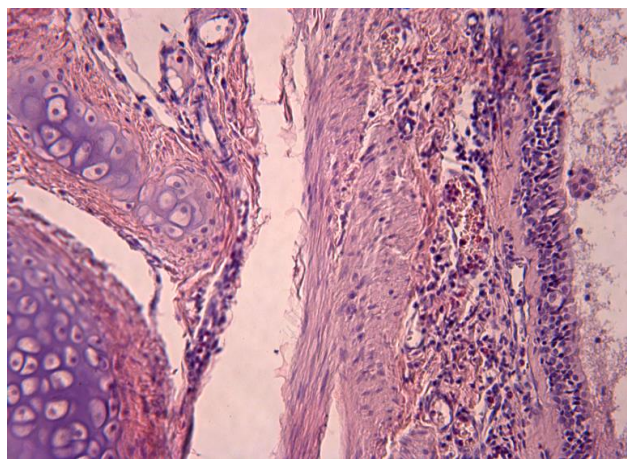
Сурет 32 - Ірі бронх қабырғасындағы ісіну x 100 HE

Ісінудің арқасында бронх қабырғасы қалыңдау келеді. Эпителиі толық сақталған. Базалды жасушалардың пролиферациясынан көп қатарлы эпителий сақталған. Шеміршек пластинкасының гистологиялық құрылысы өзгермеген. Ол цитоплазмасы анық, ядросы дөңгелек пішінді ядросы бар жасушалардан құралады. Қабыну инфильтрациясы жоқ. Бұлшықетті пластинкасы сақталған (31 сурет). Өкпе тінінде перибронхиалды пневмонит белгілері сақталады. Орташа бронхтарда қабырғасының ошақты склерозы анықталып, кей тұстарында перибронхиалды инфильтрация белгілері көрінеді

Түйіршіктердің 25 мг мөлшерлемесін пайдаланған сегізінші «А» топ жануарларын микроскоптың көмегімен зерттегенде келесі өзгерістер байқалды. Өкпе тінінде пневмонит ошақтары бар. Орташа бронхтарда перибронхиалды склероз және бірен-саран перибронхиалды инфилтрат байқалады. Кей жерлерінде бір қатарлы эпителий көрінсе, енді бір жерлерінде еміздік тәрізді өсінділері анықталады (32 сурет).



Сурет 33 – Интерстициалды пневмонит кезіндегі өкпе тіндегі ошақтар. Орташа бронхта перибронхиалды склероз. Эпителиі бір жерінде бір қатарлы, басқа жерінде еміздік тәрізді x 200, бояуы гематоксилин-эозин



Сурет 34 - Ірі бронх қабырғасының шамалы ісінуі көрінеді. Субэпителий инфильтрациясы, эпителидің қалпына келуі 200, бояуы гематоксилин-эозин

Ірі бронхтарда ісіну белгілері бар. Субэпителий инфильтрациясы байқалады. Эпителий толық сақталған (сурет 33). Өкпе мен бронхтарда пайда болған қабыну үдерістерін азайған, репаративті регенерация ошақтары пайда болып, бронх эпителиінің және ошақты перибронхиалды склероздың қалпына келуі анықталған.

Сонымен, аталған топтарда «Эксаир» таблеткалары мен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін енгізе отырып жүргізілген морфологиялық зерттеу жұмыстары, өкпе мен бронхтарда пайда болған қабыну үдерістерін азайтып қана қоймай, репаративті регенерация ошақтарының пайда болғанын көрсетті. Бұған дәлел ретінде бронх эпителиінің және ошақты перибронхиалды склероздың қалпына келуін айта кеткен жөн.

Қабыну үрдістері негізінде ісіну, экссудация, пролиферация, альтерация белгілерінің көрінетіні барлығымызға да белгілі болды. Зерттеу жұмысында да бақылау топтарымен салыстырғанда өзге топтардағы жауарлардың өкпесі мен бронх тіндерінде қабынуға тән өзгерістердің бар екендігі байқалды. Өкпе тіні мен бронхтардың қабыну кезіндегі морфологиялық өзгерістері – эпителий асты ісіну, шеміршекаралық ісіну сол тіндердің арасына қабыну сұйықтығының (экссудат) жиналуы түрінде көрініс тапты. Экссудация қабыну тінінің көлемінің ұлғаюына әсер еткен. Соның салдарынан ісінудің нәтижесінде бронх қуысының тарылып, бронхты астарлайтын эпителидің еміздікше тәрізді ісінуі мен, тіпті сылынуы дамыған.

Эксперименттегі жануарлардың бронх және өкпе тіндерін морфологиялық зерттеу барысында тәжірибеген алынған теңіз шошқалары 8 топқа бөлініп - қарастырылды.

I-II – бақылау топтары.

III, IV, V, VI – стандартты либексин препаратын әр түрлі мөлшерде енгізілген топтар.

VII, VIII, VIIa, VIIb – ем ретінде «Эксаир» таблеткалары мен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері енгізілген топтар.

Бұл топтардағы жануарларға бақылау ретінде Либексин, ал эксперимент ретінде «Эксаир» таблеткалары мен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері енгізілді. Осы аталған препараттардың әр түрлі мөлшерлері 7 тәулік бойы ауыз арқылы енгізілді.

Кесте 50 - Жөтелге қарсы әсерін зерттеудегі эксперименталды және салыстырмалы препаратпен «Эксаир» таблеткаларының тиімділік көрсеткіштері

Топтар	Мөлшері	Либексин	«Эксаир» таблеткалары
I	бақылау/тобы	-	-
II	бақылау/тобы	-	-
III	3 мг/кг	41.85 %	2.92 %
IV	5 мг/кг	35.83%,	14.16 %
V	9 мг/кг	30.55%	31.42 %
VI	25 мг/кг	24.19 %	57.27 %

Кесте 51 - Жөтелге қарсы әсері зерттеудегі салыстырмалы препаратың және «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тиімділік көрсеткіштері

Топтар		Либексин	«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері
I	бақылау/тобы	-	-
II	бақылау/тобы	-	-
III	3 мг/кг	41.85 %	2.96 %
IV	5 мг/кг	35.83%,	15.17 %
V	9 мг/кг	30.55%	32.92 %
VI	25 мг/кг	24.19 %	58.37 %

Эксперименттік зерттеулер жүргізілген жануарлардың эвтаназиядан кейінгі бронх пен өкпе тіндерінің бөлшектері 10 % бейтарап формалин ерітіндісінде бекітіліп, спирттің жоғарылайтын концентрациялары арқылы өткізілді. Парафин блогынан даярланған кесінділер гематоксилин эозинмен боялды. Осы препараттарды микроскоптық зерттеу арқылы келесі нәтижелерге қол жеткізілді.

Тәжірибенің үшінші тобы – мөлшері 3 мг стандартты либексин препаратымен емделді.

Морфологиялық зерттеу нәтижесінде ірі бронхтың құрылымы қабырғасының ісінуіне байланысты айтарлықтай өзгерістерге ұшырағаны

анықталды. Шеміршектің арасына жиналған су, оның ретсіз орналасуына әкеліп соққан. Сөйтіп бронх қуысы тарылып, құм сағаты тәрізді пішінге ие болған.

Бронхты астарлайтын эпителий қуысқа қарай сылынған. Соның нәтижесінде кілегей асты негізі жалаңаштанған. Бронх қабырғасында қабыну инфильтраты көптеп орналасады. Бронхтың эпителий асты инфильтрациясы айқын білінеді. Шеміршекте қабыну инфильтрациясы байқалады. Өкпе тініндегі альвеолааралық (интерстициалды) перделері қалыңдаған. Бұған себеп: ісіну, тамырлардың қанға толуы және жасушалардың пролиферациясы (көбеюі). Бронх қуысы тарылған, перибронхиалды инфильтрация орын алған.

Орташа және майда бронхтарда перибронхтық инфильтрация және ондағы тамырлардың қанға толуы анық байқалды. Бронхтарды астарлап жатқан эпителий қуысқа қарай еміздік тәрізді өсіп, оны тарылтып жіберген. Сондай-ақ шеміршек фрагменттері де кездеседі. Осылайша үшінші топтағы тәжірибеге алынған жануарларда байқалатын морфологиялық ерекшеліктер бронхиттің дамуын дәлелдесе, өкпеде перибронхиалды қабыну интерстициалды пневмонитке әкеліп соққан.

Төртінші топтың жануарларына емдік мақсатта либексиннің 5 мг мөлшері қолданылған. Ірі бронхтарда эпителидің ошақты десквациясы орын алған. Ісіну мен тамырлардың қанға толуына орай бронхтың қабырғасы қалыңдай түскен. Бронхтың айналасында перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған (6 сурет). Шеміршек те ісінген. Хондроциттердің цитоплазмасында вакуольдер цитоплазмалық сұйықтыққа толы. Өкпе тінінде, орташа бронхтарда эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясының нәтижесінде бронхтар қуысы бірден тарылып кеткен. Бронхтарды қоршаған тамырлар қанға толы, қабырғасы қалыңдаған. Бронхтардың бүкіл өн бойында перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған.

Бесінші топ құрамындағы жануарларға либексиннің 9 мг-дық мөлшері енгізілген. Өкпедегі қабыну үдерісі ошақты сипатқа ие болды. Өкпенің кей жерлерінде альвеолааралық перделердің жұқарғаны көрінді. Бірақ ісіну мен қанға толы тамырлар байқалмады. Жасушалар саны азайған. Орташа және майда бронхтар эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясы сақталып, перибронхиалды қабыну инфильтратының бронхты қоршай орналасқаны көрінеді. Ірі бронхтарда перибронхиалды қабыну инфильтраты сақталады. Эпителидің еміздік тәрізді пролиферациясы анықталады. Кілегейлі қабықтың тарылуынан бронх қуысы деформацияға ұшыраған.

Алтыншы топ жануарларына стандартты либексиннің 20 мг-дық мөлшері енгізілді. Соның нәтижесінде өкпедегі қабыну үдерісінің ошақты түрде дамығаны анықталды. Алайда эпителидің пролиферациясы перибронхиалды инфильтрация түрінде әлі де болса сақталғаны байқалды. Эпителиасты ісінуі айқын көрінді. Ірі бронхтарда эпителидің ошақты пролиферациясы көрінеді, ісіну белгілері азайған, бірақ перибронхиалды инфильтрация сақталды.

Сонымен, өкпе мен бронхтардың қабыну үдерістерін стандартты препараттың әр түрлі мөлшерлерін енгізе отырып емдеу нәтижесін

гистологиялық тұрғыда сараптама жасағанда, қабыну белгілерінің азаюына септігін тигізетіні анықталды.

Жетінші топ жануарларын морфологиялық тұрғыда зерттеу «Эксаир» таблеткаларымен 9 мг-дық мөлшерде енгізілгеннен кейін жүргізілді. Нәтижесінде ірі бронхтың құрылымдарының сақталғаны байқалды. Эпителий барлық жерінде біркелкі тегіс. Алайда ошақты перибронхиалды қабыну инфильтрациясы сақталған. Өкпе тінінде альвеолааралық перделері жұқа, тек майда және орташа бронхтар тұсында қалындағаны көрінеді. Бронхтардың эпителийі бір қатарлы, кей жерлерінде тарылған, қабырғасының ошақты ісінуі мен қанға толы тамырлар кездеседі.

«Эксаир» таблеткаларын 25 мг-дық мөлшерде енгізгеннен кейін зерттелген сегізінші топта ірі бронхтың қуысы тарылмаған, эпителиі сақталған, бронхта аздаған қабыну инфильтрация ошағы бар.

Морфологиялық тұрғыда зерттеу барысында «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін 9 мг-дық мөлшерде енгізілгенде 7^а тобында мынандай нәтижелерге қол жеткізілді. Ісінудің арқасында бронх қабырғасы қалыңдау келді. Эпителиі толық сақталған. Базалды жасушалардың пролиферациясынан көп қатарлы эпителий сақталған. Шеміршек пластинкасының гистологиялық құрылысы өзгермеген. Ол цитоплазмасы анық, ядросы дөңгелек пішінді ядросы бар жасушалардан құралады. Қабыну инфильтрациясы жоқ. Бұлшық етті пластинкасы сақталған (15 сурет). Өкпе тінінде перибронхиалды пневмонит белгілері сақталған. Орташа бронхтарда қабырғасының ошақты склерозы анықталып, кей тұстарында перибронхиалды инфильтрация белгілері көрінді.

«ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін 25 мг-дық мөлшерде енгізгенде сегізінші «А» топ жануарларының бронх және өкпе тіндерін микроскоп көмегімен зерттегенде келесі өзгерістер байқалды. Өкпе тінінде пневмонит ошақтары бар. Орташа бронхтарда перибронхиалды склероз және бірен-саран перибронхиалды инфильтрат байқалды. Кей жерлерінде бір қатарлы эпителий көрінсе, енді бір жерлерінде еміздік тәрізді өсінділері анықталды. Ірі бронхтарда ісіну белгілері бар. Субэпителий инфильтрациясы байқалады. Эпителий толық сақталған.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесі бойынша 900 мг мөлшерінде енгізілген «Эксаир» таблеткаларының әсері жоғары екендігі дәлелденді. Себебі 300 мг және 500 мг мөлшерінде «Эксаир» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін қабылдағанда айтарлықтай нәтиже болмады. Олардың мөлшерлерінің аз болуына байланысты жөтелге қарсы әсері жеткіліксіз болды. Эксудацияның азаюынан бронх қабырғасындағы шеміршектің орналасу реттілігі, сылынған эпителийдің репаративті регенерациясының орын алғаны көрінді. Зерттелген 900 мг «Эксаир» таблеткаларының терапевтикалық мөлшері (бір таблеткадағы белсенді зат 0.017 г) яғни, негізгі әсер етуші заттар: Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысы – 0.009; дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстрактысы – 0.003; аскорбин қышқылы – 0.005 мг құрайтын 0.45 мг енгізілгенде белсенді болғаны көрінді. Ал зерттелген 2500 мг «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің терапевтикалық мөлшері (бір пакет түйіршектегі белсенді зат 0.043 г) яғни, негізгі әсер етуші

зат Батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысы – 0.025; дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстрактысы – 0.015; аскорбин қышқылы – 0.003 мг құрайтын 0.45 мг енгізілгенде белсенді болғаны көрінді. Емделген тәжірибелік жануарлардың өкпе тіні мен бронхтарын морфологиялық зерттеу нәтижесінде қабыну үдерістерінде байқалатын өзгерістердің біршама қалпына келгенін байқауға болады. Атап айтқанда, зерттелетін батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттары негізінде алынған «Экскаир» таблеткалары мен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің қабынуға және жөтелге қарсы әсері бар. Сондықтан эксперименталды дәрілік қалыптар (таблеткалар, түйіршіктер) салдарынан өкпе тінінде пневмонит ошақтары болғанымен, перибронхиалды склероз және инфилтраттың азайғаны анық көрінді. Эпителийдің сылынуы жойылып, эпителий толық қалпына келе бастаған.

Сонымен, зерттелген батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттары негізінде алынған «Экскаир» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің тыныс алу жүйесінің мүшелеріндегі репаративті үдерістердің күшейе түсуіне ықпал етті. Сонымен қатар, қабынудың жағымсыз компоненттеріне жататын жөтелудің қысқа уақыт мерзімінде жойылуын қамтамасыз етті.

Қорыта келгенде, зерттелген батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары негізінде алынған «ЭКСКАИР» таблеткаларын әртүрлі мөлшерде енгізу кезінде жөтелге қарсы айтарлықтай белсенді әсер көрсетті. «ЭКСКАИР» таблеткаларын жануардың кг салмағына 25 мг мөлшерде енгізгенде 57.27 % жағдайда жөтелге қарсы белсенділік туғызды. Ал, «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің жануардың 58.37 % жағдайда жөтелге қарсы белсенділік туғызды, яғни, «ЭКСКАИР» таблеткалары 57.27 % және «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің 58.37 % жағдайда жөтелге қарсы белсенділік туғызды статистикалық тұрғыда либексиннен 2.36, 2.38 есе жоғары болғанын дәлелдеді (№2 кесте). «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің мөлшері артқан сайын, олардың жөтелге қарсы белсенділігі де артқаны байқалды.

«ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің жөтелге қарсы әсер ету механизмі зерттелмеді, бірақ шеткері әсер ететін либексин препаратының әсер ету механизміне ұқсас болуы мүмкін. Либексинді ішке енгізгенде асқорыту жолынан сіңіріліп, бронх бездерімен бөлінеді және жоғарғы тыныс жолдарының шырышты қабатына жергілікті жансыздандыратын және бронхолитикалық әсер көрсетеді. Тыныс жолына лимон қышқылын ингаляция түрінде енгізіп, жөтел шақырылғанда екі түрлі зерттеліп отырған және салыстырмалы препараттар («Либексин», «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері) жөтелге қарсы айтарлықтай әсер көрсетті. Сондықтан «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері де Либексин сияқты шеткері әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар, зерттеу барысында жануарларға «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін ауыз арқылы ішке енгізгенде олар препараттарды кедергісіз қабылдады және олардың терілерінің

түктері үлпілдеп, әдемілене түскені байқалды. Бұл да «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің артықшылығын көрсетті.

Сонымен, көмірқышқылды экстракт негізінде алынған батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары негізінде алынған «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерін арзан жолмен отандық табиғи шикізаттан қабынуға және жөтелге қарсы заттарды алу мәселесін жеңілдетеді. Республиканың фармацевтикалық нарығын жаңа, бағасы төмен, қабынуға және жөтелге қарсы белсенділігі жоғары, уыттылығы аз, қауіпсіз дәрілермен толтыруға мүмкіндік бере отырып, экономикалық тұрғыда оларды Қазақстанда пайдаланудың маңыздылығын жоғарылатады. Онымен қатар, батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттары негізінде алынған «ЭКСКАИР» таблеткаларымен «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері өсімдіктерден қарапайым жолмен алынатын болғандақтан жүргізілген зерттеулердің маңыздылығы мен өзектілігін тағы да дәлелдейді.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттары алынды. Экстракттардың химиялық құрамын зерттеу нәтижесінде батпақты Иір тамырсабақтары көмірқышқылды экстрактысының құрамындағы 40 зат табылып, идентификацияланды, олардың ішіндегі негізгілері - камфора, β -пинен, дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстрактысының құрамын негізінен каротиноидтар құрады. Батпақты Иір тамырсабақтары дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарының сапасы бағаланып, сапа спецификациясы құрастырылды. Зерттеу нәтижелерінде батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарын дәрілік қалыптар жасау үшін субстанциялар ретінде ұсынылды.

2. Батпақты иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттарымен ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің фармацевтикалық негіздемесі жасалды.

3. Батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері көмірқышқылды экстракттарымен «ЭКСКАИР» таблеткаларының фармацевтикалық негіздемесі жасалды. Аталған дәрілік қалыптардың тұрақтылығын зерттеп, олардың 2 жыл бойына сапалық көрсеткіштерінің өзгермегені анықталды.

4. «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалары өндірісіне техника-экономикалық негіздеме жасалды. Зерттеу нәтижесінде күрделі жұмсалымдардың өтелімділігі «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері мен «ЭКСКАИР» таблеткалары өндірісі үшін - 2 жыл 3 ай екендігі анықталды.

5. Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен алынған көмірқышқылды экстракттар мен олардың негізінде алынған фитопрепараттардың «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қауіпсіздігін зерттеу нәтижесінде уыттылығы жоқ екені, жергілікті тітіркендіргіш және аллергиялық әсері болмайтыны анықталды.

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің көмірқышқылды экстракттарынан алынған фитопрепараттар «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктерінің және «ЭКСКАИР» таблеткаларының қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін әсерлері анықталып, олардың бір реттік дозалары «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері үшін 25 мг және «ЭКСКАИР» таблеткалары үшін - 9 мг болып тағайындалды. Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен көмірқышқылды экстракттарынан алынған фитопрепарат «ЭКСКАИР» таблеткаларының қабынуға қарсы, жөтелге қарсы және қақырық түсіретін әсерлері Қазақстан Республикасы Әділет Министрлігінің «Қабынуға қарсы және қақыртатын әсері бар таблеткалар түріндегі фармацевтикалық композиция» Өнертабысқа № 29706 инновациялық патенті, Қазақстан Республикасы өнертабыстардың мемлекеттік тізілімінде 17.03.2015 ж. тіркелді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Bruhn J.G. The use of natural products in modern medicine // Acta Pharm. – Nord, 1989. – Vol. 1. – P. 117 – 130.
- 2 Мироненко Т.А. Аптечный ассортимент: фитопрепараты // Новая аптека. – 2000. - № 8. – С. 50 – 53.
- 3 Сур С.В., Гриценко Э.Н., Фарматека И. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения. – 2001. - № 9-10. – С. 10-13.
- 4 Swerdlow J.L. Nature`s Rx. National Geographic. – 2000. – Vol. 197. – S. 98-117.
- 5 Достижения и перспективы использования лекарственных растений в медицине // Deutsche Apoteker Zeitung. – 1987. – Vol. 27. – S. 1997-2002.
- 6 Wichland M., Bisset N.G. eds. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. – Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994 – 566 p.
- 7 Регистр лекарственных средств России. РЛС «Аптекарь». – М.: Изд-во «РЛС-2001», 2001. – 1584 с.
- 8 Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. – М.: ООО «РЛС-2005», 2005. – 1043 с.
- 9 Государственный реестр лекарственных средств (по состоянию на 01.01.2006) // [http:// www.rosdravnadzor.ru / registration/ is/ind](http://www.rosdravnadzor.ru/registration/is/ind).
- 10 Киселева Т.Л., Карпеев А.А. Анализ и унификация терминологии в области фито – и натурофармации // Материалы IV Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. – СПб., 2000. – С. 24-27.
- 11 Багирова В.А., Баландина И.А., Сокольская Т.А., Воробьева О.Н., Алехина Лю.Гю. Ассортимент лекарственного сырья на фармацевтическом рынке // Новая аптека. – 2004. - № 2. – С. 57-63.
- 12 Багирова В.Л., Самылина И.А., Баландина И.А. Методологические основы разработки ФСР на лекарственное растительное сырье // Материалы V Междунар. Съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб., 2001. - С. 7-11.
- 13 Багирова В.Л., Самылина И.А., Баландина И.А. О порядке рассмотрения и утверждения нормативной документации на лекарственное растительное сырье и препараты растительного происхождения // Материалы II Междунар. Съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб.: Валаам, 1998. - С. 13-15.
- 14 Пат. 2157185 С1 РФ МПК А 61 К 9/02, 35/78, А51 Р 43/00 Свечи для лечения проктологических заболеваний / А.В. Дозоров, А.В. Пахомов; заявитель и патентообладатель ООО «Фармкомплект» (Россия)- ЛЬ 2000101114/14; заявл. 18.01.2000; опубл. 10.10.2000.-7 с.
- 15 Пат. 2159113 С1 РФ М1 К А61 К33/ Об, 31/005. 31/055, 47/02, протшвовоспалительным антисептическим и регенераторным действием / Ш. И.

Гурбанова. В. Г. Гурбанов (Az). -№ 2000104753/14; заявл. 28.02.2000; опубл. 20.11.2000. – 5 с.

16 Пат. 2157185 С1 РФ МПК А 61 К 9/02, 35/78, 9/61, 9/02, А 61 Р 15/02 Шарики «Биосан» для лечения кольпитов разного генеза и способ лечения кольпитов различного генеза / С.А. Сельков, В.И. Роцнн, Н.А. Кохрсизде; заявит. ООО ТТПП «Иммуяобиосервис», С. А. Сельков, В. И. Роцнн; патентообладатель С. А. Сельков, В. И. Роцнн – Лй 99114313/14; заявл. 24.06.1999; опубл. 20.08.2001. - 5 с.

17 Johnston K.P., Penninger J.M.L. Supercritical fluid science and technology: Supercritical fluid extraction of flavoring material: Design and economics / by Novak, R.A. and R.J. Robey. – Washington: American Chemical Society, 1989.

18 King M.B., Bott T.R. Extraction of natural products using near-critical solvents: Design and operation of the pressure vessels used in near-critical extraction processes / by Eggers R. - New York: Blackie Academic & Professional, 1993.

19 King M.B., Bott T.R. Extraction of natural products using near-critical solvents: Pumps and compressors for supercritical extraction / by Vetter G. - New York: Blackie Academic & Professional, 1993.

20 Kompella U.B., Koushik K. Preparation of drug delivery systems using supercritical fluid technology // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2001. - №18. – P. 173-199.

21 Liang J.H., Yeh A.I. Process conditions for separating fatty acid esters by supercritical CO₂ // J. Am. Oil Chem. Soc. – 1991. - №68. – P. 687-692.

22 Balzhiser R., Samuels M., Eliassen J. Chemical engineering thermodynamic. - Prentice Hall, 1972.

23 Cassel E., de Oliveira J.V. Discrimination of thermodynamic models applied to supercritical-fluid extraction // J. Supercrit. Fluids. – 1996. - №9. – P. 6-11.

24 Fornari R.E., Alessi P., Kikic I. High pressure fluid phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (1978-1987) // Fluid Phase Equilib. - 1990. - №57. – P. 1-3.

25 Gahrs H.J. Applications of atmospheric gases in high pressure extraction // Ber. Bunsenges. Phys. Chem. – 1984. - №88. – P. 894-897.

26 McHugh M.A., Krukonis V.J. Supercritical fluid extraction: Principles and practice / ed. Butterworth. - Boston, 1986.

27 Мамлева И.П., Дудикова Г.Н., Орлюк Т.М., Проскурин Б.М. Технологические аспекты получения пищевых добавок из плодово-ягодного сырья // Вестник НПЦ перерабатывающей и пищевой промышленности. -2007. - №1. – С. 31-34.

28 Охременко О.С., Верещагина В.В., Айрапетова А.Ю., Погорелов В.И. Выбор ПАВ для экстракции плодов софоры японской двухфазной системой экстрагентов // Материалы съезда и конференции. - Санкт-Петербург, 2005, июнь 22-25. – С. 770–771.

29 Кириллова Н.В. Ферменты антиоксидантной системы культивируемых растительных клеток: автореф. ... д-ра биол. наук. - СПб., 2000. – 30 с.

- 30 Коновалова О.А., Рыбалко К.С. Биологические активные вещества ромашки аптечной. Растительные ресурсы. - М.: Медицина и здравоохранение, 1990. – Вып. 3. – С.499-459.
- 31 Gaspar F., Lu T., Santos R., Al-Duri B. Modelling the extraction of essential oils with compressed carbon dioxide // J. Supercrit. Fluids. – 2003. - №25. – P. 247-260.
- 32 Kompella U.B., Koushik K. Preparation of drug delivery systems using supercritical fluid technology // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2001. - №18. – P. 173-199.
- 33 Liang J.H., Yeh A.I. Process conditions for separating fatty acid esters by supercritical CO₂ // J. Am. Oil Chem. Soc. – 1991. - №68. – P. 687-692.
- 34 Balzhiser R., Samuels M., Eliassen J. Chemical engineering thermodynamics. - Prentice Hall, 1972.
- 35 Cassel E., de Oliveira J.V. Discrimination of thermodynamic models applied to supercritical-fluid extraction // J. Supercrit. Fluids. - 1996. - №9. – P. 6-11.
- 36 Fornari R.E., Alessi P., Kikic I. High pressure fluid phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (1978-1987) // Fluid Phase Equilib. – 1990. - №57. – P. 1-33.
- 37 Gahrs H.J. Applications of atmospheric gases in high pressure extraction, Ber. Bunsenges // Phys. Chem. - 1984. - №88. – P. 894-897.
- 38 McHugh M.A., Krukonis V.J. Supercritical fluid extraction: Principles and practice / ed. Butterworth. - Boston, 1986.
- 39 Prausnitz J.M., Rudiger N.L., Gomes E. de Azevedo. Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria. Third edition ed. - Prentice Hall International Series, 1999.
- 40 Жусупова Г.Е. Оптимизация технологической схемы получения фитопрепарата, обладающего противовоспалительным и антивирусным действием // Материалы съезда и конференции. - Санкт-Петербург, 2005, июнь 22–25.– С. 740–743.
- 41 Чеча О.А., Пахомов В.П., Яшин Я.И. Антиоксидантная способность лекарственных растений // Сборник научных трудов. – М., 2006. – С. 196–199.
- 42 Дайронас Ж.В. Установление оптимальных условий экстрагирования нафтохинонов из корней синяка русского. - Томск, 2006, сентябрь 11–12. – С. 74–77.
- 43 Каухова И.Е. Особенности экстрагирования биологически активных веществ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья // Растит. ресурсы.– 2006.– Т. 42, №1.– С. 82–91.
- 44 Зилфикаров И.Н. Ресурсосберегающие технологии в фитофарминдустрии как фактор рационального использования эфирномасличного сырья // Науч. мысль Кавказа. – 2007. - №3.– С. 44–49,78–79.
- 45 Дрожжина М.В. Состав эфирного масла корня аира болотного // Докл. (12 Международная научная школа-конференция студентов и молодых ученых

"Экология Южной Сибири и сопредельных территорий", Абакан, 2007). Экол. Юж. Сиб. и сопред. территорий.– 2008. - № 12, ч. 1.– С. 12–13.

46 Жарова О.Г., Шемерянкина Т.Б., Савина А.А., Сокольская Т.А. Разработка технологии получения сухого экстракта семян конского каштана обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) и его стандартизация // Вестн. РУДН. Сер. Мед.– 2008. - №8.– С. 258–263.

47 Маматханова М.А., Халилов Р.М., Сыров В.Н. Технология получения цинарозида из надземной части *Ferula varia* и оценка его гипоазотемического действия // Хим.-фармац. ж. – 2009.– Т. 43, №3. – С. 38–40.

48 Никитина Н.В., Степанюк С.Н., Клишина И.И., Макарова А.Н. Изучение условий получения двухфазного экстракта из тополя черного почек (*Populus nigra* L.), семейства Salicaceae и его анализ // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов.– 2009.– С. 198–200.

49 Дерканосова Н.М., Белокурова Е.В. Исследование свойств экстракта шишек хмеля // Материалы симпозиума. – М.: Медицина, 2005.– С. 266–268.

50 Стреляева А.В., Ползиков В.В., Прокина Е.С. Разработка нового углеводородного экстракта и лекарственного сырья грецкого ореха и изучение его противопаразитарной активности // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 2011. - №3.– С. 28–31.

51 Стратегия выделения компонентов растений – текущее состояние // NyiredySzabolcs.– 2004.– №1-2(812).– С. 35–51.

52 Li Guozhang, Yu Huazhong, Bu Xiaoying, Cao Yong, Rao Liqun Study on CO₂-supercritical fluid extraction used to extract three kinds of tanshinones from the root of *salvia miltiorrhiza bunge* with different entrainers // J. Nanjing Med. Univ.– 2006.– Vol. 20, № 2.– P. 83–85.

53 Xi Jun, Shouqin Zhang Antioxidant activity of ethanolic extracts of propolis by high hydrostatic pressure extraction // Int. J. Food Sci. and Technol. (КЭ) – 2007.– Vol. 42, №11.– P. 1350–1356.

54 Yaoying-juan, Yangchang-ju, Xuedong Оценка биологической активности экстрактов из айра злаковидного против четырех видов амбарных вредителей (Китай) // Acta entomol. Sinica.-2007.- Vol.50, №3.- P. 309-312.

55 Гурьев А.М. и др. Элементный состав айра болотного (*Acorus calamus*) // Химия растительного сырья. – 2003. – Т. 2. – С. 45-48.

56 Ботаника. Энциклопедия «Все растения мира» / пер. с англ.= Botanica; под ред. Д. Григорьев и др. - М.: Könenmann, 2006 (русское издание).

57 Лавренов В.К. Современная энциклопедия лекарственных растений. – ОЛМА Медиа Групп, 2007. – С. 20.

58 Лекарственные растения Казахстана и их использование. – Алматы: Ылым, 1996. – 344 с.

59 Рязанова Светлана Юрьевна. Изучение биологических особенностей *Acorus Calamus* L.- М., 2009.- 148 с

60 Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2002. - 656 с.

- 61 Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных растений. - 3-е изд., испр. и доп.- М.: Мартин, 2004. - 496 с.
- 62 Копейка В.И. Семейный справочник лекарственных растений. - Донецк: ООО «ПКФ «БАО», 2009. - 224 с.
- 63 Гурьев А.М., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Аир болотный в комплексе терапии злокачественных новообразований // Фармация. - 2003. - №3. - С. 32-34.
- 64 Гурьев А.М., Крылова С.Г., Разина Т.Г. и др. Противоязвенные свойства аира болотного // Российские аптеки. - 2003. - №10. - С. 61-63.
- 65 Oprean R., Tamas M., Roman L. Comparison of GC-MS and TLC techniques for asarone isomers determination // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. - 2008. - №18. - P. 227-234.
- 66 Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты: учебное пособие / под ред. проф. Дмитрука С.Е. - Томск, 2004. - Ч. 1. - 116 с.
- 67 Коршикова Ю.И., Коршикова Н.В., Немудров В.В. Применение фитотерапевтических средств при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки // Медицинский вестник Башкортостана. - 2006. - Т. 1, №1. - С. 49-51.
- 68 Пьянков С.А., Русских Н.Б., Рымшина Л.М. Использование растительного сиропа "Надежда" в профилактике и комплексной терапии патологических состояний молочных желез // Новые технологии и комплексное использование природных ресурсов Алтайского края для производства биологически активных добавок: Материалы научно-практической конференции (г. Бийск, 17—20 июня 2003). - Барнаул, 2003. - С. 157—162.
- 69 Иванов В.И. Лекарственные растения в народной медицине. - М.: Воениздат, 1992. - 448 с.
- 70 Preethi K.C., Kuttan R. Wound healing activity of flower extract of *Calendula officinalis* // J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. - 2009. - Vol.20, №1. - P. 73-79.
- 71 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO monographs on selected medicinal plants. - Malta: World Health Organization, 2002. - Vol. 2. - 285 p.
- 72 Баторова С.М., Дашинамжилов Ж.Б., Николаев С.М. Поиск гепатопротекторных препаратов из арсенала восточной медицины для лечения больных пожилого возраста // Вестн. Бурят. ун-та. - 2003. - Серия 11, №3. - С. 123-129.
- 73 Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения в народной медицине. - М.: СП «Внешиберика», 1991. - 256 с.
- 74 Jiménez-Medina E., Garcia-Lora A., Paco L. et al. A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation // BMC Cancer. - 2006. - №6. - P. 119.
- 75 Faria R.L., Cardoso L.M., Akisue G. et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of

microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars // J. Appl. Oral. Sci. – 2011. - Vol.19, №5. – P. 476-482.

76 Насыбуллина Н.М. Фитопрепараты на нашем столе /Н.М. Насыбуллина // Справочник врача общей практики . - 2008 . - №7. - С.61-64.

77 Fonseca Y.M., Catini C.D., Vicentini F.T. et al. Efficacy of marigold extract-loaded formulations against UV-induced oxidative stress // J. Pharm. Sci. - 2011. - Vol. 100, №6. – P. 2182-2193.

78 Roveroni-Favaretto L.H., Lodi K.B., Almeida J.D. Topical Calendula officinalis L. successfully treated exfoliative cheilitis: a case report // Cases J. – 2009. - №2. – P. 9077.

79 Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яцена А.А. и др. Лекарственные растения (растения-целители): справ. пособие. - 4-е изд., испр. и доп. - М.: Высшая школа, 1990.- 544 с.

80 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. члена-корреспондента РАМН, проф. Р.У. Хабриева. - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.

81 Абдуллин К.А., Рахимов К.Д. Емдік дәрі-дәрмектерді клиникаға дейінгі зерттеулер (Әдістемелік нұсқаулықтар) / ред. ФК РК. – Алматы, 1997. – Б. 35.

82 Сеченова И. Углекислотные экстракты // Фармацевтический вестник.- 2003. - №1. - С. 7-9.

83 Ветров П.П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами // Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. – Харьков, 1996. - С. 220-232.

84 Дадашев М.Н., Исаева Э.К. Основные факторы влияющие на интенсификацию процесса экстракции с применением сверхкритического диоксида углерода // РЖ Химия. – 1999, ноябрь - 21. - №210178.

85 Богданов К.Б., Усков Е.И. Способы использования диоксида углерода (CO₂) в агропромышленном комплексе. - Харьков: НФаУ, 2005. – 128 с.

86 Quirin K.W. Herbal CO₂ extracts for skincare cosmetics // Business briefing: Global cosmetics manufacturing. – 2004. – P. 4.

87 Пехов А.В., Касьянов Г.И., Катюжанская А.Н. CO₂-экстракция. Обзорная информация. - М.: АгроНИИТЭИП, 1992. - 35 с.

88 Касьянов Г. И. Перспективы CO₂ – технологии при переработке растительного сырья // Тезисы докладов международной научной конференции: «Прогрессивные технологии и техника в пищевой промышленности». – Краснодар: КубГТУ, 1994. – С. 36-37.

89 Устенова Г.О. Экстрагирование сжиженными газами: учебное пособие. - Алматы: Экономика, 2010. - 65 с.

90 Пелипенко Т.В., Турышева Н.А., Тимофеенко Т.И. и др. Биологически активные вещества CO₂-экстрактов из растительного сырья // Пищевая технология. - 1999. – №4. - С. 12-14.

91 Дильбарханов Р.Д., Байзолданов Т.Б., Устенова Г.О. и др. Углекислотная и сверхкритическая углекислотная экстракция как перспективный метод извлечения биологически активных веществ из лекарственных растений // Фармацевтический бюллетень. – 2008. - № 1-2. - С. 29-33.

92 Бутто С. В., Касьянов Г. И., Коробицын В. С. и др. Использование экстракционных свойств жидкого диоксида углерода для извлечения ценных компонентов из растительного сырья. - Краснодар: КубГТУ, 1998. – 38 с.

93 Сизова И.Ю., Попова И.Ю., Водяник А.Р. Сравнительный анализ химического состава CO₂ экстрактов // Сырье и упаковка. - 2004. - №5 (44). - С. 14 - 17.

94 Лепешков А. Г., Водяник А. Р., Аверин К. М. и др. Экстракция антиоксидантов виноградных косточек, извлеченных с помощью флюидов высокого давления» (AGFD) // Материалы Международного симпозиума по качественному менеджменту питательных препаратов. – Blacksburg, 2000.– С. 11-14.

95 Сидельников В.Н., Патрушев Ю.В., Сизова Н.В. и др. Сравнительный анализ состава пихтового масла, полученного воднопаровой дистилляцией и эфирно маслянистой фракции CO₂ экстракта лапки пихты // Химия растительного сырья. – 2003. - №1. - С.79-85.

96 Итжанова Х.И., Топильская Н.П., Турумбетов М.У., Адекенов С.М. Изучение углекислотной экстракции арглабина из полыни гладкой // Фарм.бюлл. - 2002. - № 3.- С. 22-24.

97 Абилов Ж.Е., Турумбетов М.У., Итжанова Х.И., Адекенов С.М. Использование сжиженного диоксида углерода для извлечения биологически активных сесквитерпеновых лактонов // Биотехнология. Теория и практика. - 2002. - №3. - С. 137-140.

98 Садырбеков Д. Т., Атажанова Г. А., Ткачев А. В. и др. Многокомпонентный состав эфирного масла, полученного реэкстракцией углекислотного экстракта полыни гладкой // В сб.: «Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России». – Ростов – на - Дону, 2004. - С. 41-43.

99 Турумбетов М.У, Итжанова Х.И., Абилов Ж.Е. и др. CO₂-экстракция биологически активных сесквитерпеновых лактонов из полыней // В сб.: «Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России». - Ростов-на-Дону, 2004. - С. 104-106.

100 Устенова Г.О., Датхаев У.М. Разработка состава и технологии новых лекарственных форм с использованием растительных липофильных экстрактов, полученных методом углекислотной экстракции // Материалы научно-практической конференции молодых ученых: «Медицинская наука на рубеже XXI века». - Алматы, 2002. - С.164-167.

101 Барштейн В.Ю., Шульга С.М. Углекислотные экстракты лекарственных растений как основа для изготовления фитопрепаратов // Тезиси доповідей Четвертої міжнародної конференції з медичної ботаніки. - Киев, 1997. - С. 376-377.

102 Павелковская Г.П., Аширматова М.Н., Шарипова Ф.И. Использование углекислотных фитоэкстрактов в производстве лекарственных средств // Тезисы докладов Международной научной конференции: «Фармация в 21 в.: Инновации и традиции». - СПб., 1999. - С. 187.

103 Айдарова М.М., Устенова Г.О., Кожанова К.К., «Фармация технологиясында қолданылатын CO₂-экстракты алу процессінің оптимизациясы» // Ғылыми-техникалық бағдарламаның орындалу нәтижесіне байланысты ғылыми-тәжірибелік конференциясының материалдары ҚазҰМУ. – Алматы, 2012. – Б. 55-56.

104 Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Айдарова М., Бабаева Г.Ш., Мамырханова Г., Сманова Г., Тихонова С.А., Грудько В.А., Бевз Н.Ю., Юдина Ю.В. Перспективы использования CO₂-экстракции при выделении БАВ из растительного сырья // «Приоритеты фармации и стоматологии - от теории к практике» сборник материалов II научно - практической конференции с международным участием. - Алматы, 2013. - С. 29-30.

105 Г.С. Ибадуллаева, Г.О. Устенова, Р.Д. Дильбарханов Дәрілік өсімдік шикізаты батпақты Иір тамырсабақтары экстрактісін фармацевтика технологиясында қолдану үшін алу // Халықаралық ғылыми-тәжірибелік «Актуальные вопросы доказательной медицины и лекарственного обеспечения» конференциясы Приложение к журналу «Медицина и экология». – Караганда, 2013, ақпан 21-22. - №1. - С. 355-365.

106 Г.С. Ибадуллаева Получение CO₂ экстракта из корневища аира болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан // Эльче-Аликание, Испания қаласында өткен X Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция жинағында. – 2013, мамыр 6-12. - С. 112-116.

107 Iudina Iu.V., Sakipova Z.B., G.S. Ibadullayeva, Studies of Calendula flowers pressure enhanced solvent extraction process // Фармация Казахстана. - 2013. - №10. - С. 47-50.

108 Исследования химического состава CO₂ - экстракта аира болотного // IV Международной научно-практической конференции. Современная достижения фармацевтической технологии и биотехнологии. – Харьков: Украина, 2013, октябрь 16-17. - С. 121-122.

109 Г.С. Ибадуллаева, Пичхадзе Г.М., Устенова Г.О., Р., Дильбарханов, С.А.Тихонова, В.А. Грудько, Н.Ю. Бевз, Ю.В. Юдина Химический состав CO₂ – экстракта Аира болотного, полученного в докритических условиях // Химико-фармацевтический журнал. – М., 2015. - №5. – С. 56-60

110 Ibadullayeva G.S., Bockhaeva A.K., Ustenova G.O., Datkhayev U.M., Sakipova Z.B., Tikhonova S.A., Grudko V.A., Bevez N.Y. Standardization of Calamus CO₂-extract and study of individual fractions of herbal preparations // Life Science Journal. – 2014. - №11(5s) // <http://www // Life Science Journal>. – 2014. - №11(2s). - P. 25-27.

111 Пелипенко Т.В., Тарасов В.Е. Стандартизация качества CO₂-экстрактов // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2002. - №7.- С. 32-33.

112 Г.С. Ибадуллаева, Э.М. Бисенбаев, А.К. Бошкаева, Г.О. Устенова, В.А. Грудько, Н.Ю. Бевз Стандартизация CO₂ -экстракта корневищ айра болотного // Вестник КазНМУ Ғылыми практикалық журнал. – 2014. - №5. – С.15-19.

113 Бошкаева А.К., Устенова Г.О., Бисенбаев Э.М., Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р. Стандартизация CO₂ - экстракта из цветков календулы // International scientific and practical conference world Science Proceedings of the conference Scientific and Practical RESULTS IN 2014. Prospects for Their development. - Roost Publishing Dubai, 2014, december 22-24. - P. 124-128.

114 Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С., Алексеева С.К. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования // Фармация. - 2008. – №4. – С. 52–56.

115 Поляков Н.А. Современные подходы к изучению новых вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании // Хим.–фарм. журнал. - 2012. – Т.46, №5. – С. 50-53.

116 Терешкина О.И., Гуськова Т.А. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты // Фармация. - 2007. – №6. – С. 6-9.

117 Мальцев В.И., Викторов А.П., Коваленко В.Н. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одно из видов клинических испытаний // Аптека. – 2001. - №10. – С. 281.

118 Биодоступность и активность флавоноидных производных "in vitro" // Природные органические соединения и их синтетические аналоги. - 2006. - № 10. – С. 15– 18.

119 Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974. – 336 с.

120 Ипатов О.М., Торховская Т.И., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Иванова Н.Д., Широин А.В., Баранова В.С., Арчаков А.И. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения // Биомедицинская химия. – 2010. – № 1. – С. 101-119.

121 Тенцова А.И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация. - 2012. – №7. – С. 3–6.

122 Шикова Ю.В. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств // Фармация. - 2011. – №6. – С. 39-42.

123 Тигиева З.Б. и др. Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием // Человек и лекарство: тез. докл. 17 Рос. нац. конгр. - М., 2010, апрель 12-16. - С. 727.

124 Никитина Н.В., Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б. Технологические исследования по использованию комплексов биологически активных веществ из некоторых растений в составе гранул // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 145-151.

125 Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент: ФАН, 2004. – 146 с.

126 Дильбарханов Р.Д., Тихонова С.А., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Пичхадзе Г.М., Кожанова К.К., Ибадуллаева Ф.С. К вопросу разработки и стандартизации новых фитопрепаратов на основе природных экстрактов айра

болотного // Международная научно-практическая конференция «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе: сборник материалов международной научно-практической конференции. - Алматы, 2013. - С. 152-157.

127 Ибадуллаева Ғ.С. Дильбархан-ұлы Р., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Мамырханова Г., Сманова Г.О., Пичхадзе Г.М., Тихонова С.А., Мамырханова Г., Юдина Ю.В. Отандық дәрілік өсімдік шикізаты негізінде жаңа фитопрепараттарын алу. Білім үрдісіне ғылымның интеграциясы: атты халықаралық ғылыми-практикалық конференцияның тезис материалдары. - Алматы, 2012. - Б. 28-29.

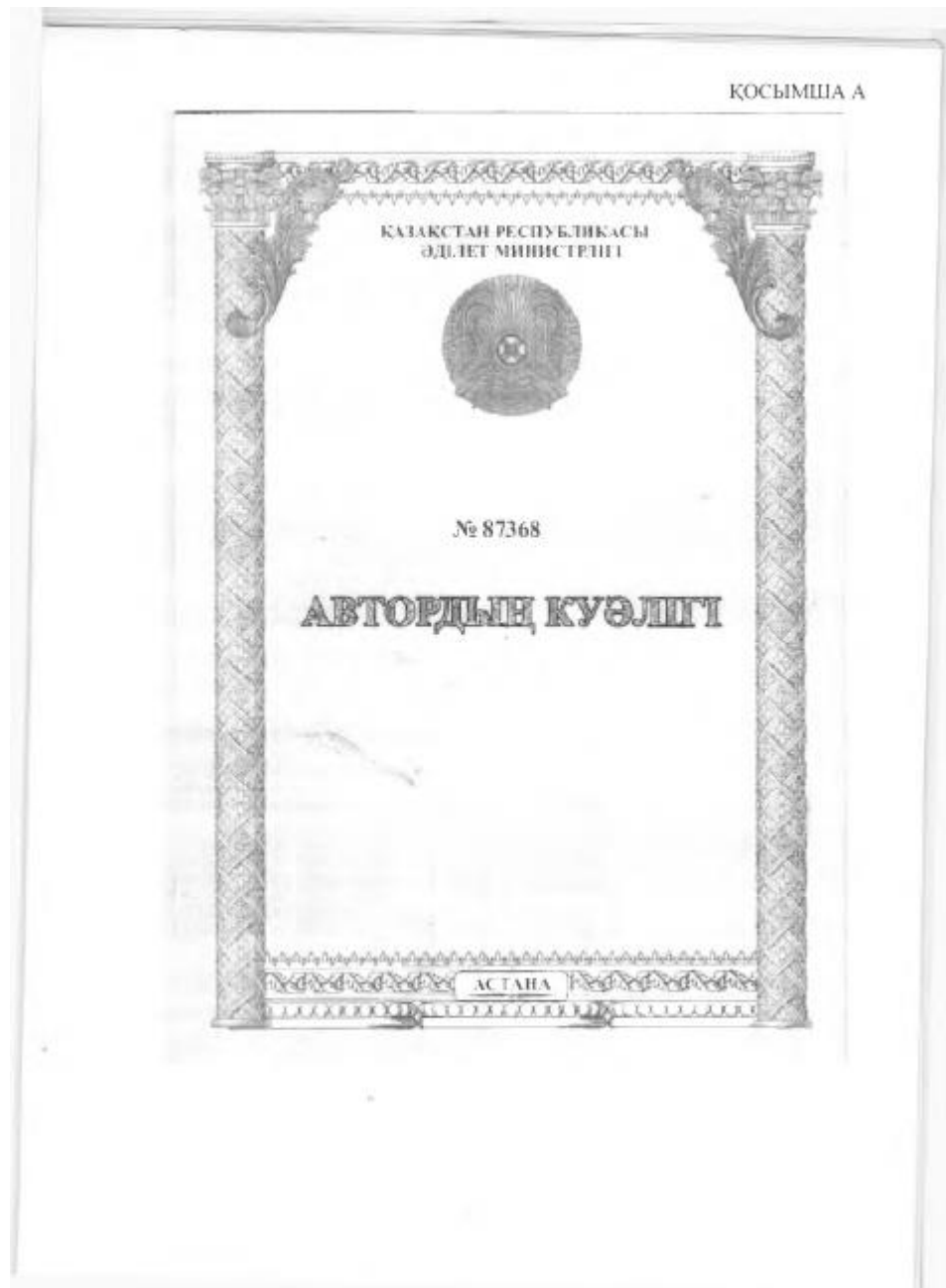
128 Дильбарханов Р., Устенова Г.О. Сакипова З.Б. Джалгасбаев Т.С. Ибадуллаева Г.С. Разработка состава и технологии фиточая на основе CO₂ экстрактов // Материалы XIII международной научно-практической конференции. Студенческая медицинская наука XXI века. - Витебск, 2013, ноябрь 14-15. - С. 176-177.

129. Дудко В.В., Тихонова Л.А. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам: учебное пособие. — Томск: Изд-во Сибирского государственного медицинского университета, 2004. — 139 с.

130. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: в 2-х ч. - 3 изд., перераб. и доп. — Пятигорск, 2003. - 720 с.

131. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. – 2009. – №10. – С. 30-33.

ҚОСЫМША А



ҚОСЫМША Ә

ҚОСЫМША Ә

УТВЕРЖДЕН

Директор «ИП Ибадуллаева Ф.С.»

Ф.С. Ибадуллаева

«__» _____ 2015 г.

М.П.



ПРИКАЗ

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ и СР РК

С.Р. Мусинов

«__» _____ 201_ г.

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ и СР РК

«__» _____ 201_ г.

№ _____

ВРЕМЕННЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственной субстанции

Корневиц Аира болотного углекислотный экстракт, густой

Батпақты Иір тамырсабактары көмірқышқылды экстрактысы, қою

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Қазақстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

«ИП Ибадуллаева Ф.С.»

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Қазақстан

ВАНД РК 42 – 182-14

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 201_ г.

Срок действия до

«__» _____ 201_ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Б

ҚОСЫМША Б

УТВЕРЖДЕН

«ИП Ибадуллаева Ф.С.»

Ф.С. Ибадуллаева

« _____ » _____ 201__ г.

М.П.

ПРИКАЗ

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ и СЗ РК

от « _____ » _____ 201__ г.

№ _____

М.П.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

МЗ и СЗ РК _____ С.Р. Мусинов

« _____ » _____ 201__ г.

М.П.

ВРЕМЕННЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Батпақты Иір тамырсабактары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдері қою көмірқышқылды экстрактысы қосылған «ЗЕРП-АК БРОНХО» түйіршіктері Гранулы «ЗЕРП-АК БРОНХО», содержащего густого углекислотного экстракта корневищ Аира болотного и цветки Календулы лекарственной

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «ПЛП «Жанафарм», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

«ИП Ибадуллаева Ф.С.»

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «ПЛП «Жанафарм», Республика Казахстан

ВАНД РК 42 –

Срок введения установлен с

« _____ » _____ 201__ г.

Вводится впервые

Срок действия до

« _____ » _____ 201__ г.

ҚОСЫМША В

ҚОСЫМША В

УТВЕРЖДЕН
ИИ «Ибодуллаева Ф.С.»
Ф.С. Ибодуллаева
«__» _____ 201__ г.
М.П.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный
центр экспертизы лекарственных
средств, изделий медицинского
назначения и медицинской техники»
МЗ и СЗ РК _____ С.Р. Мусинов
«__» _____ 201__ г.
М.П.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
МЗ и СЗ РК
от «__» _____
201__ г.
№ _____
М.П.

ВРЕМЕННЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Иір батпақты тамырсабактары мен дәрілік Қырмызыгүл таблеткалары
Таблетки корневищ Аира болотного и Календулы лекарственной

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «ПЛП «Жанафарм», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ПЛП «Жанафарм», Республика Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «ПЛП «Жанафарм», Республика Казахстан

ВАНД РК 42 –	Срок введения установлен с
Вводится впервые	«__» _____ 201__ г.
	Срок действия до
	«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Г

ҚОСЫМША Г

УТВЕРЖДЕН
Директор ИП Ибадуллаева Г.С.
Ибадуллаева Г.С.
« » 201 г.
М.П.



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ и СЗ РК

Муслинов С.Р.
« » 201 г.

ПРИКАЗ

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ и СЗ РК
от « » 201 г.
№

ВРЕМЕННЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Дәрілік Қырмызыгүл гүлдері кою көміркышқылды экстрактысы
Цветков Календулы лекарственной, углекислотный экстракт густой
МНН: -

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ИП Ибадуллаева Г.С.

Наименование и страна организации упаковщика


ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

ВАНД РК 42-	Срок введения установлен с
Вводится впервые	« » 201 г.
	Срок действия до
	« » 201 г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Д

ҚОСЫМША Д

	КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК ДАМУ МИНИСТРЛІГІ “Дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар және медицина техникасы сараптамасының Ұлттық орталығы” шаруашылық жүргізу құқығындағы Республикалық мемлекеттік қаспормы (СЫНАҚТАУ ОРТАЛЫҒЫ)	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН РГП на ПХВ “Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинской назначения и медицинской техники” (ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР)
Аккредитация куәлігі № КЗ.И.02.0010 Колдану мерзімі 08.12.2019 дейін Алматы қ., Байтұрсынұв к., 40А тел. +7(727)2331802, факс +7(727)2331933	Аттестат аккредитации № КЗ.И.02.0010 До 08.12.2019 года г.Алматы, ул.Байтұрсынова, 40А тел. +7(727)2331802, факс +7(727)2331933	

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 1 от «29» мая 2015 г.
Страница 2/Количество листов 2

Заявитель: ТОО «ГЛПЖ Жанафарм»

Наименование продукции: Гранулы «ЗЕРП-АК БРОНХО», содержащего узелкислотного экстракта корневид. Аира болотного и цветков Катедрулы лекарственной, густого

Вид испытаний: контроль качества в соответствии с АНД

Основание: письмо

Фирма-изготовитель/производитель, страна: «ИП Г.С.Ибадуллаева» ТОО «ГЛПЖ Жанафарм», Республика Казахстан

Серия, партия: _____ Дата производства: _____ Срок годности: _____

Количество образцов: 20 пакет

Дата начала и дата окончания испытаний: 08.04.2015 - 29.05.2015

Обозначение НД на продукцию: ВАНД «ИП Г.С.Ибадуллаева»

Обозначение НД на методы испытаний: ВАНД «ИП Г.С.Ибадуллаева»

Результаты испытаний

Наименование показателей	Требования НД	Фактически полученные результаты	Т °С и влажность
Описание	Гранулы от кремового до коричневого цвета с желтоватым оттенком со специфическим запахом.	Гранулы кремового цвета со светло-желтоватым оттенком и специфическим запахом.	25° С, 67 %
Идентификация: - камфора - каритиноиды - кислота аскорбиновая	ГХ ТСХ Качественная реакция	положительно положительно положительно	25° С, 67 %
Средняя масса и однородность массы	Около 3,046 г. Отклонение от средней массы содержимого пакетов должно быть у 18 из 20 пакетов ±5 %, у 2 из 20 пакетов ±10 %	2,937 г. От - 4,9 до + 3,1 %	25° С, 67 %
Время растворения	Не более 3 мин в кипящей воде Р	1 мин в кипящей воде Р	25° С, 67 %
Родственные примеси:			25° С, 67 %

ҚОСЫМША Е

ҚОСЫМША Е

ТОО "НІЛІЖАНАРАМ"



ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство таблеток

"ЭКСКАИР"

"EXKAIR"

Разработчик:

РБД-докторант по специальности

«Технология фармацевтического производства»

Ибдуллаева Г.С.

Алматы, 2013

ҚОСЫМША Ж

ҚОСЫМША Ж

ТОО «ПЛИ ЖАНАФАРМ»

"УТВЕРЖДАЮ"

Генеральный директор
ТОО «ПЛИ ЖАНАФАРМ»

И.А. Тушев

март 2023 г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство препарата «ЗЕРИ-АК БИОИН»

Разработчик:
Р.Д. докторант по специальности
«Технология фармацевтического производства»

Ибатуллаева И.С.

ҚОСЫМША И

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
Национального фармацевтического университета
д.х.н., профессор Коваленко С.Н.



2014 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения для внедрения: Разработка состава и технологии гранулированного фито-чая на основе CO_2 - экстрактов из корневищ айра болотного и цветков календулы обладающего противовоспалительным и отхаркивающим действием для улучшения функционального состояния дыхательной системы.

2. Организация, адрес, автор: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, фармацевтический факультет, г. Алматы, модуль «Фармацевт-технолог», PhD-докторант – Ибадуллаева Галия Саруаркызы.

3. Источники информации:

Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Айдарова М., Бабаева Г.Ш., Мамырханова Г., Сманова Г., Тихонова С.А., Грудько В.А., Бевз Н.Ю., Юдина Ю.В. Перспективы использования CO_2 - экстракции при выделении БАВ из растительного сырья / Приоритеты фармации и стоматологии - от теории к практике сборник материалов II научно-практической конференции с международным участием Алматы, 2013.

Ибадуллаева Г.С. Получение CO_2 - экстракта из корневища айра болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан / Эльче-Аликание, г. Испания сборник материалов Международной научно-практической конференции 6-12 мая 2013 года.

Дильбарханов Р., Устенова Г.О. Сакипова З.Б. Ибадуллаева Г.С. Джалгасбаев Т.С., Кожанова К.К. Разработка состава и технологии фиточая на основе CO_2 - экстрактов / Студенческая медицинская наука XXI века Материалы XIII международной научно-практической 14-15 ноября 2013 года, Витебск, 2013

4. Где внедрено: В учебный процесс кафедры промышленной фармации Национального фармацевтического университета, в лекционный курс при изучении темы: «Промышленное производство эфирных масел и ароматных вод» для студентов 5 курса по специальности «Технология фармацевтических препаратов».

5. Период внедрения: сентябрь 2014 г.

6. Эффективность внедрения: Результаты научных исследований используются студентами на кафедре промышленной фармации при получении гранулы на основе CO_2 - экстрактов лекарственного растительного сырья.

Ответственный за внедрение:

Заведующий кафедрой промышленной фармации
д. фарм. н., профессор

Гладух Е.В.

ҚОСЫМША К

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
Национального фармацевтического университета
д.х.н., профессор Коваленко С.Н.



2014г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения для внедрения: Разработка состава и технологии таблеток на основе CO_2 - экстрактов из корневищ айра болотного и цветков календулы для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания.

2. Организация, адрес, автор: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, фармацевтический факультет, г. Алматы, модуль «Фармацевт-технолог», PhD-докторант – Ибадуллаева Галия Саруаркызы.

3. Источники информации:

Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Айдарова М., Бабаева Г.Ш., Мамырханова Г., Сманова Г., Тихонова С.А., Грудько В.А., Бевз Н.Ю., Юдина Ю.В. Перспективы использования CO_2 - экстракции при выделении БАВ из растительного сырья / Приоритеты фармации и стоматологии - от теории к практике сборник материалов II научно-практической конференции с международным участием Алматы, 2013.

Ибадуллаева Г.С. Получение CO_2 - экстракта из корневища айра болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан / Эльче-Аликание, г. Испания сборник материалов Международной научно-практической конференции 6-12 мая 2013 года.

Ибадуллаева Г.С., Дильбарханов Р.Д., Устенова Г.О. Фармацевтическая разработка таблеток на основе CO_2 экстрактов // Вестник КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, №5 (3) 2013, стр.108-111.

4. Где внедрено: В учебный процесс кафедры промышленной фармации Национального фармацевтического университета, в лекционный курс при

ҚОСЫМША Л

«СЕРТИФИКАТ ТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
Национального фармацевтического университета
д.м.н., профессор Коваленко С.Н.
«_____» _____ 2014г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Наименование предложения для внедрения: Способ получения эфирного масла из CO₂ - экстракта корневищ аира болотного и цветков календулы проводилось по ГФ РК, ДФУ (2.8.12.) с использованием аппарата Гиндберга. Эфирное масло CO₂ - экстракта корневищ аира болотного обладает противовоспалительным и отхаркивающим действием и может быть рекомендовано для применения в медицинской практике для лечения и профилактики воспалительных заболеваний дыхательной системы.

2. Организация, адрес, автор: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, фармацевтический факультет, г. Алматы, модуль «Фармацевт-технолог», PhD-докторант – Ибадуллаева Галия Саруаркызы.

3. Источники информации:

Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Айдарова М., Бабаева Г.Ш., Мамырханова Г., Сманова Г., Тихонова С.А., Грулько В.А., Бевз Н.Ю., Юдина Ю.В. Перспективы использования CO₂-экстракции при выделении БАВ из растительного сырья / Сборник материалов II научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии - от теории к практике». - Алматы, 2013.

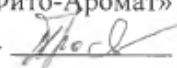
Ибадуллаева Г.С. Получение CO₂-экстракта из корневища аира болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан / Сборник материалов Международной научно-практической конференции 6-12 мая 2013 года. - Эльче-Аликание, г. Испания.

4. Где внедрено: В учебный процесс кафедры «Фармакогнозии» Национального фармацевтического университета, для студентов 3 курса специальности «Фармация» и «Технология фармацевтических препаратов» в лекционный курс при изучении темы: «Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье содержащие эфирные масла».

5. Период внедрения: сентябрь 2014 г.


ҚОСЫМША М

Товарищество с ограниченной ответственностью
«Фито-Аромат»

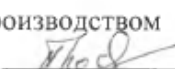
«УТВЕРЖДАЮ»
директор ТОО «Фито-Аромат»
Проскурин Б.М. 
«13» 06- 2015 г.

ПРОЕКТ
ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство CO₂-экстракта из корневища Аира болотного

Согласовано:

Директор ТОО «Фито-Аромат»
Проскурин Б.М. 
«13» 06- 2015 г.

Рекомендовано к утверждению:

Зав. опытным производством
Проскурин Б.М. 
«13» 06- 2015 г.

Разработчик:

Докторант по спец. «Технология
фармацевтического производства»
Ибадуллаева Ф.С.

ҚОСЫМША Н

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ПЛП ЖАНАФАРМ»
Тунин В.А.



» 2014г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование предложения для внедрения: разработка состава и технологии таблеток БАДа «ЭКСКАИР» на основе CO₂ - экстрактов корневищ айра болотного и цветков календулы лекарственной в форме таблеток с противовоспалительным, отхаркивающим действием.

2. Учреждение, автор: «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова», модуль «Фармацевт-технолог», PhD - докторант –Ибадуллаева Галия Сәруарқызы.

3. Источники информации:

1. БАВ из растительного сырья / Г.С. Ибадуллаева, Р. Дильбархан-ұлы, У.М. Датхаев и др. // Приоритеты фармации и Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р., Датхаев У.М., Сакипова З.Б., Устенова Г.О., Айдарова М., Бабаева Г.Ш., Мамырханова Г., Сманова Г., Тихонова С.А., Грудько В.А., Бевз Н.Ю., Юдина Ю.В. Перспективы использования CO₂-экстракции при выделении БАВ из растительного сырья / Приоритеты фармации и стоматологии - от теории к практике сборник материалов II научно-практической конференции с международным участием Алматы, 2013.

2. Ибадуллаева Г.С. Получение CO₂-экстракта из корневища айра болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан /. Эльче-Аликанте, Испания. ОНКОЛОГИЯ –XXI век. Материалы XVII Международной научной конференции «ОНКОЛОГИЯ –XXI ВЕК», III Итало-российско-испанской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XVII Международной научной конференции «ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ - XXI ВЕК», 6-12 мая 2013 года, стр.112-116.

3. Государственная Фармакопея Республики Казахстан изд.1, стр. 94. 2.5.1

4. Ibadullaeva G.S., Ustenova G.O., Datchaev U.M. "Standartization of Calamus CO₂ – extract and study of individual fractions of herbal preparations"– life Sciens jurnal. 2014.-Vol.11/ - 1ss/5s/ - P.54-59

Где внедрено: ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ».

1. Форма внедрения: учебный процесс в лекционном курсе у студентов