

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ

ӘОЖ 661.123; 615.31

Қолжазба құқығында

**ОРАЗБЕКОВ ЕРКЕБУЛАН ҚУАНДЫКОВИЧ**

**Күрең мақлюраның жемістерінен субстанция және дәрілік қалыптарды  
жасаудың технологиялық аспектілері**

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)  
ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:  
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор  
Махатов Б.Қ., фарм.ғ.д., профессор  
Орынбасарова К.К., фарм.ғ.к.,  
Росс С.А., PhD, фармакогнозия  
докторы, Миссиссипи университетінің  
профессоры

Қазақстан Республикасы  
Алматы, 2015

## МАЗМҰНЫ

	<b>НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....</b>	4
	<b>БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....</b>	6
	<b>КІРІСПЕ.....</b>	7
1	<b>ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.....</b>	12
1.1	Маклора түрлерінің жалпы сипаттамасы.....	12
1.2	Күрең маклюраның құрамынан табылған негізгі биологиялық белсенді заттарға қысқаша сипаттама .....	13
1.3	Күрең Маклюраның фармакологиясына қысқаша сипаттама .....	15
1.4	Саңырауқұлаққа қарсы әсер ететін дәрілік заттарға маркетингтік шолу.....	23
1.5	Маклюраның биологиялық және басқа да пайдалы қасиеттері Халық медицинасында қолданылуы.....	25
2	<b>ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ.....</b>	26
2.1	Маклюр жемісін жинау, ұнтақтау, зерттеуге дайындау .....	26
2.2	Маклюр жемістерінен аса критикалық жағдайда алынған сығындысы.....	26
2.3	Маклюр жемісінің біріншілік сығындыларын алу VLC.....	26
2.4	Маклюр жемісінің этилацетатты сығындысын фракциаларға бөлу ..	27
2.5	Заттардың антимикробтық қасиетін сериалы сұйылту әдісі арқылы анықтау.....	27
2.6	Қосылыстардың антималяриялық қасиетін анықтау әдісі.....	29
2.7	Сығындылар мен қосылыстардың антилейшманиялық қасиетін анықтау әдісі .....	30
2.8	Субстанцияның өткір улылығын анықтау әдісі.....	30
3	<b>ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ.....</b>	31
3.1	Маклюр сығындыларының сериялық сұйылту әдісі арқылы анықталған антимикробтық қасиеті, біріншілік сынақ .....	31
3.2	Маклюр сығындыларының антимикробтық қасиеті, екіншілік сынақ.....	32
3.3	Маклюр сығындыларын құрамдас қосылыстарға бөлу .....	32
3.4	Маклюр сығындысынан бөлініп алынған құрамдас бөлімдерінің құрылысын анықтау.....	36
3.4.1	Осайиннің (МАЕ-1-5-15) қосылысының құрылысын анықтау.....	37
3.4.2	Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының құрылысын анықтау .....	40
3.4.3	Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының құрылысын анықтау.....	44
3.4.5	3' hydroxueuchrenone b9 (МАЕ-1-10-4) қосылысының құрылысын анықтау .....	46
3.4.6	Euchrenone b9 (МАЕ-1-10-2) қосылысының құрылысын анықтау ....	49
3.4.7	Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside (МАЕ-3-2) қосылысының құрылысын анықтау .....	50
3.4.8	МАЕ-3-4 Қосылысының құрылысын анықтау .....	
3.4.9	МАЕ-3-3 қосылысының құрылысын анықтау.....	55
3.4.10	МАВ-3-2-4 қосылысының құрылысын анықтау .....	57

3.4.11	Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының құрылысын анықтау.....	59
3.4.12	МАЕ-3-6 қосылысының құрылысын анықтау.....	62
3.4.13	Stigmast-5-en-3-ol (МАЕ-1-7-3) қосылысының құрылысын анықтау..	64
3.5	Маклюр жемісі сығындыларынан алынған фракциялар мен субфракциялардың антимикробтық қасиеті, екіншілік зерттеу .....	67
3.6	Маклюр жемісі сығындыларынан алынған фракциялар мен субфракциялардың антимикробтық қасиеті, үшіншілік зерттеу.....	70
3.7	Маклюр сығындыларының антималяриялық қасиеті және цитотоксикалығы.....	72
3.8	Маклюр сығындыларының антилейшманиялық қасиеті.....	73
3.9	Маклюр жемісінің жалпы фенолды сығындысын алу, оның биологиялық қасиеті және технологиялық схемасы.....	74
3.10	Күрең маклюраның жемістерінен анықталған биологиялық белсенді қасиеттерін жоғалтпай тиімді кептіруді зерттеу.....	77
3.11	Маклюр жемістерінен жалпы фенолды құрғақ ұнтақ түріндегі субстанцияны әзірлеудің технологиялық сызбанұсқасы.....	79
3.12	Күрең маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолдық сығындыны стандарттау.....	84
3.13	Маклюрдің жалпы фенолды қосылысы сығындысының жедел уыттылығын анықтау.....	98
3.14	Күрең маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолдық сығынды негізінде тәжірибелік капсула жасау.....	98
3.14.1	«МА7» капсулаларын алудың аппаратуралық сызбанұсқасы.....	104
3.14.2	«МА7» капсулаларының сапалық спецификациясы.....	112
3.14.3	«МА7» капсулаларының қалыпты жағдайдағы ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.....	114
4	<b>ЖАЛПЫ ФЕНОЛДЫ СЫҒЫНДЫНЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕ ЖАСАЛҒАН КАПСУЛАЛАР ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКА – ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕЛЕРІ.....</b>	124
4.1	Күрең маклюра жемістерінен алынатын жалпы фенолды сығынды және капсула алудың техника-экономикалық негіздемелері.....	124
	<b>ҚОРЫТЫНДЫ.....</b>	128
	<b>ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....</b>	131
	ТІРКЕМЕ А.....	141
	ТІРКЕМЕ Ә.....	173
	ТІРКЕМЕ Б.....	174
	ТІРКЕМЕ В.....	175
	ТІРКЕМЕ Г.....	176
	ТІРКЕМЕ Ғ.....	181

## НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік стандарттарға сілтемелер қолданылған:

МЕМСТ 6.38-90	Құжаттар жүйесін бірегейлендіру. Ұйымдастыру-реттеушілік құжаттар сұлбасы. Құжаттарды рәсімдеуге қойылатын талаптар.
МЕМСТ 7.1-84	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипатталуы. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері.
МЕМСТ 7.9-95 (ИСО 214-76)	Ақпарат, кітапханалық баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар
МЕМСТ 7.12-93	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тіліндегі сөздерді қысқарту. Жалпы талаптар мен ережелер.
МЕМСТ 7.54-88	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді келтіру. Жалпы талаптар.
МЕМСТ 8.417-81	Өлшеу бірыңғайлығын қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық шамалардың бірліктері.
МЕМСТ 1770-74	Зертханалық өлшегіш шыны ыдыстар. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар. Жалпы техникалық шарттар.
МЕМСТ 2603-79	Реактивтер. Ацетон. Техникалық шарттары.
МЕМСТ 3885-73	Реактивтер мен аса таза заттар. Сынама алу, сұрыптау, қаптау және белгілеу.
МЕМСТ 4517-87	Реактивтер. Анализ барысында қолданылатын қосалқы реактивтер мен ерітінділерді дайындау әдістері.
МЕМСТ 6709-72	Дистилденген су.
МЕМСТ 13646-68	Дәл өлшеулер үшін шыны сынап термометрлері.
МЕМСТ 17299-78	Этил спирті. Техникалық шарттары.
МЕМСТ 23932-90 E	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар.
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар. Түрлері, негізгі параметрлері мен өлшемдері.
МЕМСТ 29252-91	Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 4.1. Жалпы талаптар.
МЕМСТ (ТШ) 25-11-834-80	Магнитті араластырғыш ММ-5.
МЕМСТ 15.011-82	Өнімді жетілдіру және өндіріске қою жүйесі. Патентті зерттеулер жүргізу реті.
МЕМСТ (ТШ) 5955-75	Реактивтер. Бензол.
МЕМСТ (ТШ) 2631-	Реактивтер. Гексан.

0003-05807999-98	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар
MEMСТ 7625-86 E	Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
MEMСТ 7933-89 E	Жүктерді таңбалау
MEMСТ 14192-96	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
MEMСТ 17768-90 E	Лабораториялық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
MEMСТ 24104-88	Лабораториялық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Типтері, негізгі параметрлері мен өлшемдері
MEMСТ 25336-82	Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау
ӘН 09140.07-2004	

## БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Ac	ацетил
Bn	бензил
Bz	бензоил
$\delta$	химиялық ығысу
$\nu$	толқын саны
ГМДС	гексаметилдисилоксан
Гц	герц
CDCI <sub>3</sub>	дейтерирленген хлороформ
DMCO	диметилсульфоксид
д.	дублет
ДҚ	дәрілік қалып
ИҚ	инфрақызыл
ҚОМ	қаттау, орамдау, маркілеу
ҚР	Қазақстан Республикасы
ССБК	Спин-спинді байланысу константасы
МЕМСТ	мемлекеттік стандарт
м	мета-
м.	мультиплет
м.б.	миллиондық бөлік
МФ	мемлекеттік фармакопея
о	орто-
п	пара-
ПМР	протонды-магнитті резонанс
pH	сутектік көрсеткіш
ӨӨР	Өсімдік өсуін реттегіштер
с.	синглет
см	сантиметр
Тқ.	қайнау температурасы
Тб.	балқу температурасы
Вос	трет-бутоксикарбонил
ТМС	триметилсилил
ТҮ	технологиялық үрдіс
ТШ	техникалық шарт
ТСЖХ	тиімділігі жоғары сұйық хроматографиясы
УАНҚ	уақытша аналитикалық нормативтік құжат
ЯМР	ядерлі-магнитті резонанс

## КІРІСПЕ

### Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы

Зерттеу жұмысының барысында күрең маклюраның жемістері толық зерттеліп, құрамындағы әсер етуші негізгі биологиялық қосылыстары мен тиімді сығынды түрі анықталды. Күрең маклюра жемістерінен *in vitro* антибактериалық, фунгицидтік, антималяриялық, антилейшманиялық белсенділікке ие субстанцияларды алудың технологиялық аспектілері зерттелінді. Арасынан биологиялық тиімділігі жоғары негізгі субстанция сұрыпталып, субстанция негізінде жаңа дәрілік қалып жасалынды. Сапасына тиісті сипаттамалар жасалып, стандартталды, тұрақтылығы мен өткір уыттылығы зерттелінді.

### Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасындағы денсаулық сақтаудың ең маңызды міндеттерінің бірі халықты жаңа, эффективті, зиянсыз, бағасы қол жетімді дәрілік препараттармен қамтамасыз ету болып табылады.

Синтездеу арқылы бөлініп алынатын дәрілік заттардың әсер етуі жақсы екені және олардың кең спектрде әсері бар екендігі зерттеліп анықталуда. Осы тұста, адам ағзасына белгісіз әсер ететін химиялық қосылыстардың әр түрлі жанама әсерлерге әкеліп жатқандығын да айтып өту керек.

Қазақстан республикасының дүниежүзілік денсаулық сақтау көрсеткіштері бойынша шет елдік импортқа бағыныштылық көрсеткішін жүйелі түрде төмендету мақсатында өз еліміздегі өсіп жатқан шикізат ресурстарын барынша тиімді пайдалану - тәуелсіз еліміздің алға қойған мақсаттарының бірі болып табылады. Дәлірек айтқанда, отандық фармацевтикалық өнеркәсіптердің дамуында – өсімдік және жануар тектес дәрілік құралдарды басты назарға алу болып есептеледі (Елбасымыздың № 3621 20.08.97 ж. жарлығы бойынша).

Елбасымыздың алға қойған басты мақсаттарының бірін шешу жолында –, Қазақстан жерінде шикізат қоры жеткілікті, жергілікті табиғи дәрілік өсімдік тектес заттарды ресми медицинаға енгізу арқылы тұтынуға қол жетімді, тиімділігі жоғары, қауіпсіз дәрілік заттармен қамтамасыз етуге бағытталған зерттеу жұмыстарын жүргізу көзделіп отыр (2011 - 2015 жылдарға арналған «Саламатты Қазақстан»).

Өсімдік тектес, тиімді, жаңа дәрілік құралдарды іздеу көбінесе әлемдегі әр түрлі мемлекеттердің бірнеше ғасырлар бойы жиналған емдік тәжірибелеріне сәйкес,- халық медицинасында қолданысқа еніп кеткен дәрілік өсімдіктер үлкен қызығушылық туғызуда.

Қазіргі жағдайда, ресми медицинада қолданыста жүрген дәрілік құралдардың басым көпшілігі бұрын-соңды халық медицинасында қолданыста болған өсімдіктер негізінде жасалынған. Айта кетер болсақ, халық медицинасында қатерлі ісік, буын, тері ауруларының нозологиясын емдеуде антимиқробтық қасиетімен танымал, елімізде мүлдем зерттелінбеген өсімдік тектес заттардың бірі, тұт туысына жататын Күрең маклюра болып табылады - *Maclura aurantiaca*.

Маклюра,- халық медицинасында қатерлі ісік, буын, тері аурулары, ішек жолдарының қатерлі ісігі, ұйқы безінің қатерлі ісігі, миома, қуық асты безінің ісігі ауруларының нозологиясын емдеуде қолданысқа ие болып жүрген дәрілік өсімдік шикізаттың бірі.

Зерттеу жүргізген авторлардың мәліметтеріне сүйенсек, күрең маклюраның жемістерінен алынған сығындылар мен тұнбалар жануарлардың экспериментальді қатерлі ісік ауруларын емдеуде тиімді болып табылған [1-7].

Кейбір флавоно қосылыстарының қатерлі ісік ауруын емдеуде белсенділікке ие болғандығы анықталды. Изофлавонолар тобының жекелеген қосылыстарын зерттеу біз үшін қызығушылық туғызып, маклюраның жемістерінде пайыздық үлесі үлкен,- осайин изофлавоны қатерлі ісік этиологиясын емдеуде жақсы белсенділік көрсеткен зерттеу нәтижелерімен дәлелденген [8-21].

Күрең маклюраның химиялық құрамы әдеби мәліметтер бойынша Америка Құрама Штаттары мен Украинада, Түркімен, Өзбекстан жерінде өсетін күрең маклюраға қатысты айтылған. Десек те,- өсімдік жайындағы анықталған әдеби мәліметтер жергілікті Қазақстан жерінде өсетін өсімдіктің осы түрі де дәл сондай көрсеткіштерге ие болады деп айтуға болмайды. Себебіне келсек,- зерттеу объектісінің құрамында кездесетін әр түрлі биологиялық белсенді қосылыстардың құрамы, зерттелінген өсімдіктің түріне ғана емес, географиялық өсу жағдайына, топырағына байланысты да біршама өзгеріп отырады [22-27].

**Жұмыстың мақсатына** Қазақстан Республикасындағы (ҚР) фармацевтикалық өндірісті дамыту жөніндегі ұлттық бағдарламасының басты міндетін негізге ала отырып, зерттеудің негізгі мақсаты - Күрең маклюраның жемістерінен негізгі әсер етуші субстанция және оның негізінде тәжірибелі өндірістік дәрілік қалып жасау болып табылады. Қойылған зерттеу мақсаттарына байланысты келесі **міндеттер** қойылды:

- Күрең маклюра жемістерінен бірнеше сығынды түрін алып, биологиялық белсенділіктерін зерттеу арқылы тиімді сығынды түрін анықтау;

- Тиімді деп табылған сығындының биологиялық әсерін одан әрі арттыру мақсатында фракцияларға бөлу, әсер етуші негізгі қосылыстарды бөліп алу;

- Бөліп алынған қосылыстардың химиялық құрылыстарын ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиясы арқылы анықтау;

- Қосылыстардың биологиялық белсенділіктерін антибактериалдық, антималяриялық, антилейшманиялық және фунгицидтік қасиеттерін *In vitro* зерттеулерін жүргізу арқылы анықтау, белсендісін іріктеу, тиімді субстанцияны алу жолын оңтайландыру;

- Күрең Маклюра жемістерінен анықталған биологиялық белсенді қасиеттерін жоғалтпай оңтайлы кептіру әдістерін зерттеу;

- Анықталған белсенді қосылысты стандарттау, тұрақтылығын, өткір және өткірасты уыттылығын анықтау;

- Күрең маклюра жемістерінен алынған белсенді субстанция негізінде тәжірибелі өндірістік дәрілік қалып жасау, техника-экономикалық негіздемелерін анықтау.



**Зерттеу әдістері:** Сығындылау әдістері, фракцияларға бөлу, жеке белсенді қосылыстарды бөліп алу, химиялық құрылыстарын анықтау, биологиялық белсенділіктерін анықтау, жұқа қабатты хроматография, ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$ .

**Зерттеудің әдебиет базасы мен материалдары** фармацевтикалық және органикалық химияның, флавоноид қосылыстарының және басқа да зерттеу тақырыбына байланысты 188 әдебиет көзін қамтиды.

**Диссертациялық жұмыстың ғылыми жаңалығы**

- күрең маклюра жемістерінен он екі (1-12) индивидуалды жеке қосылыстар бөлініп алынып, олардың үшеуі (1-3) белсенділігі өте жоғары дәрілік субстанциялар;

- маклюра жемістерінен бөлініп алынған таза, индивидуалды жеке қосылыстардың химиялық құрылыстары ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопиясы арқылы анықталды;

- Қазақстан жерінде өсетін күрең маклюра жемістерінен индивидуалды қосылыстар мен субстанциялар алғаш рет бөлініп алынып, биологиялық белсенділіктері анықталды;

- күрең маклюра жемістерінің жалпы фенолды сығындысы негізінде тәжірибелі өндірістік дәрілік қалып жасалынды. Жалпы фенолды сығынды күрең маклюра жемістерінен АҚШ жерінде патенттелген әдіс арқылы алғаш рет бөлініп алынып, алғаш рет өткір, өткірасты уыттылығы және тұрақтылығы анықталды.

**Теориялық маңызы**

Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік бөлімінде келтірілген әртүрлі жеке бөлініп алынған биологиялық белсенділігі жоғары қосылыстар мен тиімділігі жоғары жалпы фенолдық қосылысты таза күйінде бөліп алу, фармацевтикалық өндіріске жаңа дәрілік құрал енгізу жайлы әдістер, кейін де қолданыс таба алады. Бөлініп алынған қосылыстардың құрылысын ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиясын және Тиімділігі жоғары сұйықтықты хроматография арқылы алынған мәліметтер бойынша жеке дара бөлініп алынған қосылыстарды автоматты түрде тиімділігі жоғары препаративті хроматография арқылы компьютер арқылы оңай бөліп алуға болады. Зерттеу нәтижесінде анықталған саңырауқұлаққа қарсы антимикробтық қасиетін негізге ала отырып, жаңа жоғары белсенділікке ие жаңа дәрілік қалыптарды алу технологияласына негізгі үлесін қоса алады.

**Тәжірибелік маңызы**

Индивидуалды бөлініп алынған жеке қосылыстар мен жалпы фенолды сығындыны алу жолдары, олардың химиялық құрылыстарын анықтау әдістері,- осы қатардағы қосылыстарды жылдам әрі тиімді бөліп алуға негіз бола алады. Бөлініп алынған биологиялық белсенділігі жоғары жаңа фармацевтикалық субстанциялар және олардың негізінде жасалған тәжірибелі өндірістік дәрілік қалып,- отандық жаңа дәрілік құралдардың жасалуына негіз болып, еліміздің фармацевтика өндірісінің дамуына үлес қоса алады. Алынған нәтижелер негізінде үш инновациялық патентке тапсырыс берілді.

**Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен негізділігі** орындалған жұмыстардың бүгінгі таңдағы өзекті мәселені шешуге бағытталуы, әлемдік

деңгейде алдыңғы қатарлы заманауи зерттеу орталығында орындалуы, биологиялық қосылыстардың химиялық құрылыстары мен қасиеттері заманауи құрылғыларды қолдана отырып зерттелуімен расталады. Зерттеу барысында анықталған барлық биологиялық белсенділіктер,- АҚШ-тың NCNPR- Табиғи заттарды зерттеу ұлттық ғылыми орталығында зерттеліп, арнайы реттік нөмірлерімен, диссертация авторы және ғылыми кеңесшісінің аты-жөнімен тіркелген.

#### **Қорғауға ұсынылған негізгі мәліметтер**

1. Күрең маклюра жемістерінен биологиялық белсенді сығындылар алудың ерекшеліктері;

2. Күрең маклюра жемістерінен бөлініп алынған субфракциялар мен индивидуалды қосылыстардың *in vitro* биологиялық белсенділіктерін салыстыру.

3. ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиялық әдістері арқылы субфракциялар мен белсенді сығындыларды, терең фракциялау арқылы алынған 12 (1-12) жеке қосылыстардың химиялық құрылыстарын анықтау;

4. Күрең маклюра жемістерінен бөлініп алынған антибактериалдық, фунгицидтік, антималяриялық, антилейшманиялық белсенділіктерге ие субстанцияларды алудың негізгі технологиялық аспектілері.

5. Күрең маклюра жемістерінен анықталған биологиялық белсенді қасиеттерін жоғалтпай тиімді кептіру әдістері;

6. Негізгі белсенді субстанция,- жалпы фенолды сығындыны стандарттау, тұрақтылығы жайлы мәліметтер, өткір және өткірасты уыттылығы;

7. Күрең маклюра жемістерінің жалпы фенолды сығындысы негізінде «МА7» тәжірибелі өндірістік капсулаларын жасау, сақтау мерзімі, техника-экономикалық негіздемелері.

#### **Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері**

№ 74 FIP Әлемдік Фармацевттер және Фармацевтикалық ғылымдар 2020 конференциясында (Бангкок 2014), VII Халықаралық Астана экономикалық форумында (Астана 2014), American Society of Pharmacognosy Meeting - 2015 АҚШ, (Колорадода) баяндалды.

**Автордың қосқан жеке үлесі** қойылған мақсат және міндеттер эксперименттік тұрғыда шешілді, алынған мәліметтерді өз бетінше өңдеп, мақалаларды баспаға шығару және диссертация түрінде қорытудан көрінеді.

#### **Жарияланымдар**

Диссертация нәтижелеріне байланысты 18 ғылыми жұмыс, оның ішінде ҚР БҒМ білім және ғылым саласында бақылау Комитеті ұсынған журналдарда 8 мақала, 1 оқу – әдістемелік құралы, халықаралық және шетелдік конференциялар жинағында 4 басылым, Scopus дерекқор қатарына кіретін, импакт-факторы 0,165, шетелдік Life Science Journal журналында 1 мақала, Scopus дерекқор қатарына кіретін New Armenian Medical Journal журналында 2 мақала, Томсон Рейтерс дерекқор қатарына кіретін, импакт-факторы 2.339, шетелдік Planta Medica журналында 2 басылым жарияланды.

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі.** Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған

әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 140 бетінен құралған, 30 кесте, 89 суретті камтиды, қолданылған әдебиеттер тізімі 172 атаудан тұрады.

## ІӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

### 1.1 Маклюра түрлерінің жалпы сипаттамасы

Қазақстанның оңтүстік аймағында көптеп шоғырланған Күрең Маклюра ағашының биіктігі 20 метрге дейін жетеді. Дiңгегі қара сұр түсті, терең жарықшалары бар, енінің диаметрі 1 метрге дейін жетеді (сурет 1, 2). Жапырақ қолтықшаларында ұзындығы 1,5-2 см-ге жететін тікенектері орналасқан.

Жапырақтарының беті жалтыраған ашық жасыл болса, астыңғы беті ақшыл – жасыл түсті, шеттері тегіс, ұшы сүйірленген эллипс пішінді, ұзындығы 4-12 см, ені 5-7 см. аралығында.

Бір ағаш маусымына шамамен 500 ге дейін жеміс береді, жемістері – үлкен, шырынды болып келген, жеуге болмайды, қабығы әжімденген,- күрең түсті. Көлденең кескендегі ені 10-15 см, салмағы 250 - 350 г. Аралығында [28-37].

Өсімдік мамыр-маусым аралығында гүлдейді. Біздің зерттеулеріміз бен байқауларымыз бойынша, Оңтүстік Қазақстан облысында гүлдеу уақыты айтарлықтай қысқа, - 10-15 күн. Толық гүлдеу мамыр айының басында басталып, жемістеу қыркүйек - қазан айларында байқалады.

Маклюра құрғақшылыққа өте төзімді, дәндерін егу арқылы да – өсіріп көбейтуге болады, жылдам көбейеді. Құнарлығы төмен топырақтарда да жылдам өседі. Көп жерлерде тығыз тікенекті қоршау ретінде немесе сәндік ағаш ретінде де өсіріледі [38].

### Күрең Маклюраның әр түрлі бөліктерінің қолданылуы

Могасеае тұқымдасына жататын күрең маклюра, - халық шаруашылығы мен халық медицинасында кең қолданысқа ие болған бағалы шикізат көзінің бірі (сурет 1;2).

Маклюра,- физика-механикалық қасиеттері жағынан емен ағашынан мықты, нақыштама жұмыстарында және тұрақты сары бояу алу үшін қолданылады.



Сурет 1 – Күрең маклюра жемісі  
*M. aurantiaca* Nutt



Сурет 2 – Күрең маклюра жемісінің  
көлденең кесіндісі

Механикалық беріктігімен ерекшеленетін маклюра ағашы,- жапондық қағаздарды өндіруде қолданылатын бағалы шикізаттың бірі [39]. Маклюра ағашын басқа өсімдіктердің ағаштарымен салыстырғанда, - жәндіктер мен түрлі бактерияларға өте төзімді,құрылыста фундамент ретінде және түрлі колонналарды тұрғызуда таптырмас құрылыс материалы болып та есептелінеді.

Бұл туыстың ағаштары мен тамыр қабықтарынан алынатын бояу «Сандал» деген атпен белгілі [40-42].

## 1.2 Күрең маклюраның құрамынан табылған негізгі биологиялық белсенді заттарға қысқаша сипаттама

Маклюра жемістерінен бірнеше пигменттер бөлініп, құрылымдары қарама қарсы синтезбен дәлелденген [43-47].

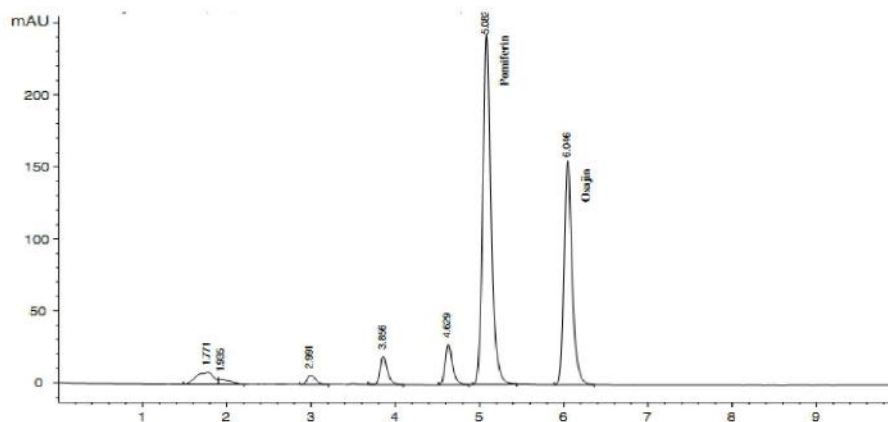
Өсімдік жемістерінен - май қышқылының эфир түріндегі үштерпенді спирттер болып табылатын жабысқақ, ақ түсті сұйықтық бөлінетіні айтылған. Өсімдік әлемінде кең таралған биологиялық белсенді заттардың бұл тобына стериндер, өт қышқылдары, сапониндер жатады. Жеміс шоғырында қант, пектин заттары 10%-ға дейін, жапырақтарында лимон қышқылы 13%-ға дейін жетеді [48].

Дәндері – жеміс етінің ішінде орналасқан, құрамында 28-30% май қышқылдары бар. Маклюра дәндері трипсин және химотрипсин тежегіштерінің көзі ретінде ерекше назар аудартады. Маклюраның ең құнды заттары деп изофлавонық қосылыстарды айтуға болады. Изофлавонықтардың басым бөлігі – шамамен 10-15% [49-52].

Күрең маклюра тамыры қабығының химиялық құрамы [53]:

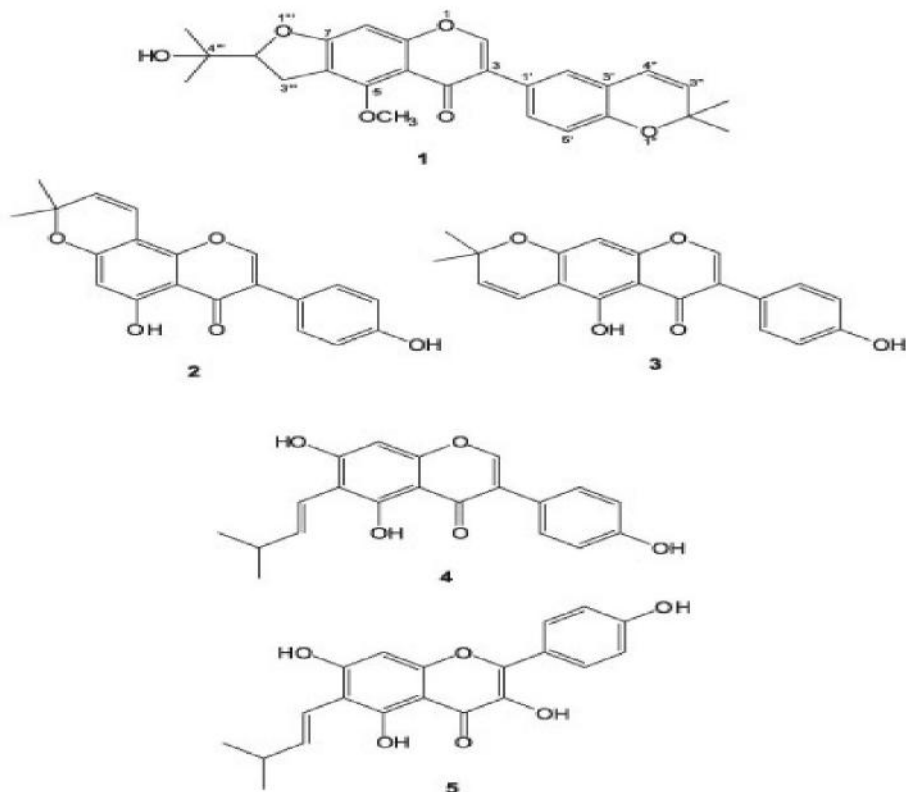
Көмірсулар: гептакозан, октакозан, нонакозан (~92,3%). Пренилрлі ксантиндер: товоксантин – 0,006%; 6-дезоксикареубин – 0,001%; альваксантин – 0,02%.

Маклюра құрамынан табылған негізгі заттар,- осайин мен помифериннің үлестерінің басым екендігі,- тиімділігі жоғары жұқа қабатты хроматография арқылы анықталған болатын (сурет 3) [54-57].



Сурет 3 - Күрең маклюраның құрамынан табылған негізгі заттар

Сонымен қатар, әлемнің әр елдерінде маклюра тинктория өсімдігінен бірнеше изофлавоноидтар бөлініп алынып, химиялық құрылысы мен ЯМР спектрлері де айқындалған [59-63]. Десек те, бөлініп алынған заттардың фармакологиялық тиімділіктері мен тұрақтылықтары өте аз зерттелген. Күрең маклюраның құрамынан бөлінген негізгі компоненттерінің химиялық құрылыстары төменде көрсетілген (сурет 4) [63-84;86;87]:



Сурет 4 - Күрең маклюраның құрамынан бөлінген негізгі компоненттердің химиялық құрылымдары

Алдыңғы магистрлік зерттеулерімізде,- күрең маклюра өсімдігінің жас бұтақша қабығы, жапырақтары, жемісі, жеміс дәндері зерттеліп, қай бөлігі изофлавоноидтарға бай екендігін зерттеген болатынбыз. Нәтижесінде күрең маклюра өсімдігінің жоғарыда аталған мүшелері стандартталып, ботаникалық және фармакогностикалық тұрғыда толық зерттеліп, изофлавоноидтарға толы болған мүшесі - жемістері болып табылғанын. Сонымен қатар, маклюра жемістерінде кездесетін флавоноид қосылыстарының сапалық идентификациясы зерттеліп (кесте 1), фитохимиялық салыстырмалы талдау жүргізілген (кесте 2) [85].

Кесте 1 – Флавоноидтар құрамының идентификациясы

№	Флавоноидтардың куәгерлері және зерттелуші сығындылар	R <sub>f</sub>	УК-жарық	NH <sub>3</sub> +AlCl <sub>3</sub>
1	Кверцетин	0,64	ашық-сары	сары
2	Кемпферол	0,76	сары	сары
3	Рутин	0,50	сары	сары
4	Помиферин	0,38	коңыр	жасылдау-коңыр
5	Дисаин	0,05	коңыр	жасылдау-коңыр
сығындылар	H <sub>2</sub> O	0,48	коңыр	сары
	Ацетон	0,61; 0,87	кара-коңыр	сарғыш түсті коңыр
	50% ацетон	0,38; 0,55; 0,76; 0,90; 0,95;	коңыр	жасылдау-коңыр
	70% спирт	0,75; 0,85; 0,94	сарғыш-коңыр	ашық-жасылдау-коңыр
	40% спирт	0,60; 0,74	сұрлау-коңыр	ашық-жасылдау-коңыр
	30% спирт	0,60	күлгін	сары
	10% спирт	0,60	күлгін	сары
	50% диоксан	0,37; 0,29; 0,65		

Кесте 2 – Күрең маклюраның фитохимиялық салыстырмалы талдау нәтижелері

Биологиялық белсенді заттар тобы	ББЗ сандық құрамы (шикізаттың нағыз құрғақ салмағына шаққанда, %)
Полисахаридтер	20,82
Тұтқыр заттар	0,88
Флавоноидтар	8,50
Үштерпенді гликозидтер	0,09
Алкалоидтар	3,37
Көмірсулар	8,46
Ксантиндер	0,05
Аминқышқылдар	12,04

### 1.3 Күрең Маклюраның фармакологиясына қысқаша сипаттама

Маклюра жемістерінен дайындалған түрлі сығындылардың қатерлі ісікті тежеуі, әлемнің көптеген зерттеушілерін қызықтырды. Сығындылар қатерлі ісіктің С-I және С-II түрлеріне қатысты белсенділік көрсеткен. Тауық эмбрионына жасалған сынақтарда маклюра жемістерінен алынған сығындыны біріншілік енгізудің өзінде қатерлі ісік көлемінің азайғандығы байқалған. Сығынды белсенділігі сонымен қатар тышқандарда да байқалған [88-90].

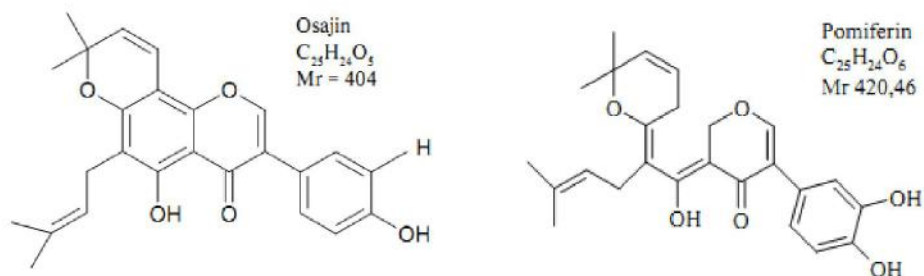
Күрең маклюраның жемістерінен дайындалған тұндырманың қатерлі ісікке қарсы белсенділігі- ақ тышқандар мен егеуқұйрықтарға егу арқылы анықталды. 10%-дық тұндырмасы,- тышқандар мен егеуқұйрықтарға ішке енгізілді. Қатерлі ісікке қарсы белсенділік - саркома «45» қатерлі ісігіне деген белсенділігін анықтау мақсатында жасалып, нәтижесінде бауыр қатерлі ісігінде (карциосаркомада) 67 %-ға, ал қауіпті ісікте (саркома «45»-те) - 50 %-ға дейін өсуін тежеді [91].

Осайиннің – тышқандарға, егеуқұйрықтарға, мысықтар мен қояндарға егілген қатерлі ісіктердің 7 штаммына қарсы белсенділігі зерттелді. Нәтижесінде, осайин экспериментальді қатерлі ісіктің 5 штаммының өсіп – өнуін тежей алатындығы дәлелденді. Атап айтқанда, асцитті Эрлих қатерлі ісігі; (В және Г штамдары); саркома 37; саркома 180 және Уокер 256 карциосаркомасы. Сонымен қатар, осайин жүрек–қан тамыр жүйесіне және нерв жүйесіне әсер етпеген [92-97].

Осайин тері астына егуде өте әлсіз эстрогендік әсер еткен [98-101], ішектегі ацетилхолиннің алмасуына әсер ететін ферменттерге өте жылдам спазмолитикалық әсер ететін қасиетке ие екендігі де анықталды [102].

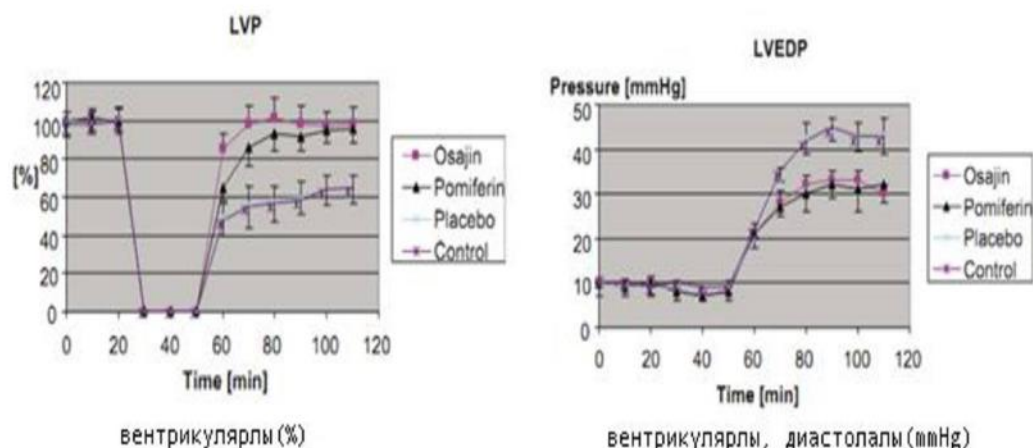
Жоғарыда айтылған мәліметтердің барлығы да Түркімен және АҚШ жерлерінде өсетін күрең Маклюраға қатысты болса, Қазақстан жерінде өсетін күрең Маклюра жайлы мәліметтер өте аз. Қазақстан ғалымдарының Украиналық ғалымдармен бірігіп зерттеу мәліметтері бойынша,- маклюра өсімдігінің майлы экстракты –простата безіне жақсы әсер еткен [103].

Томас Флориан және Джири Никас бастаған чех зерттеушілерінің мәліметтерінше, осайин және помиферин (сурет 5) жүрек жетімсіздігіне қарсы өте жақсы әсер көрсеткен. Нәтижелері 6 суретте,- диаграмма түрінде көрсетілген [58]:



Сурет 5 - Осайин және помифериннің химиялық құрылымдары.

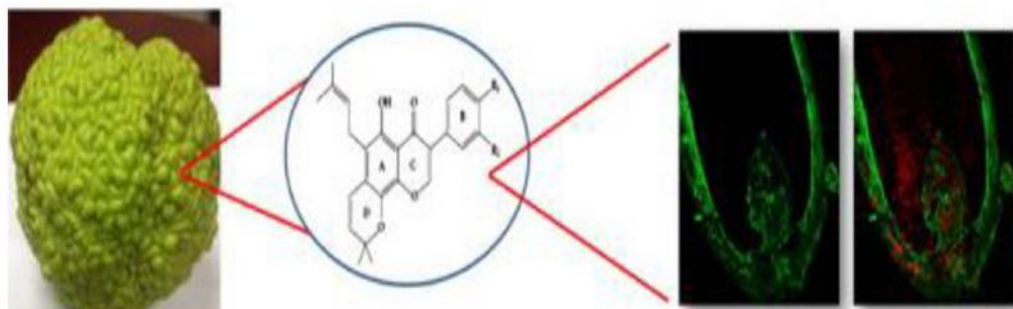




Сурет 6 – Осайин, помиферин және стандарт сынамаларының жүрек жетімсіздігіне әсер ету диаграммасы

Кения университетінің Руннер және Маджинда ғалымдары маклюраның құрамынан табылған - аурикулатин жеке компонентін Genus Erythrina өсімдігінен бөліп алса, Вон Кеун ғалымы осы активті компонентті, -Erythrina senegalensisIn өсімдігінен бөліп алып, *In vitro* зерттеулерін жүргізу арқылы аурикулатиннің антимиқробты қасетке ие екендігін анықтаған [104].

James V. Gruber зерттеушісінің зерттеу нәтижелері бойынша, күрең маклюрадан бөлініп алынған Помиферин,- адамның бас терісіндегі коллагенге өте жақсы әсер еткен (сурет 7). Бұл мәлімет баспа бетінде алғаш рет жарияланып, басқа ғалымдардың қызығушылықтарын туғызды. Оған дейін,- помифериннің адам терісінің түрлі жарақаттарына жақсы әсер еткендігі бірнеше мақалаларда жарияланған болатын [105-107].



Сурет 7 - Помиферин,- адамның бас терісіндегі коллагенге әсер етуі

Ресейлік ғалымдар күрең маклюраның бойынан радиопротекторлық қасиетті,- байқады. Маклюраның ұсақталған жемістерін тазартуды диэтил эфирі:шикізат 1:20-250 қатынасында 3-4 тәулік, булалған концентратты алюмини оксидінде 1:3 ара қатынасында тазартқан, шыққан өнімді петролейн эфирі:хлороформ жүйесінде 2:8 қатынасында элюирлейді. Алынған сығындыны

ротормен айдап, кептіреді. Алынған өнім,- радиопротекторлық қасиет көрсеткен. Алынған өнім сынама дәрімен салыстырғанда, 2,2 есе белсендірек болған [114].

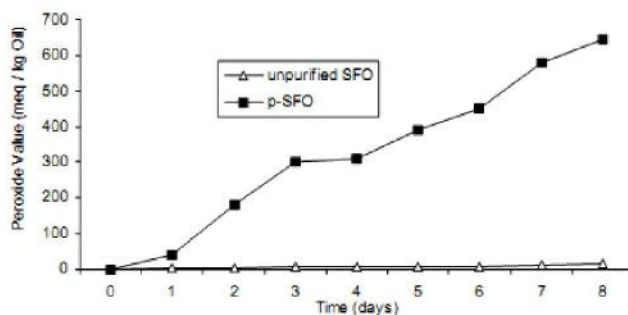
Маклюраның негізгі әсер етуші компонентінің бірі,- Помифериннен АҚШ ғалымдары «Помифитрин» атты дәрілік құрал жасап, сатылымға шығарған (сурет 8).



Сурет 8 - Помифитрин

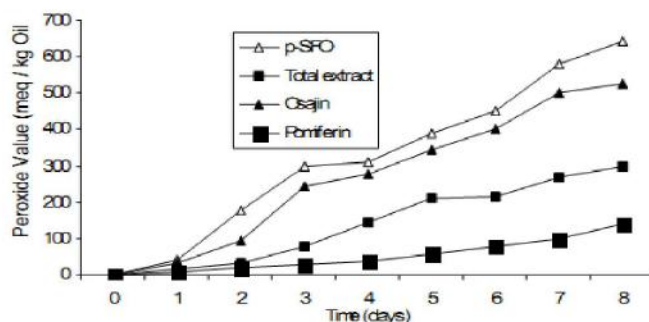
Помифитрин,- АҚШ жерінде жергілікті өсетін Маклюра жемістерінен бөлініп алынған Помифериин әсер етуші зат негізінде дайындалған. Американдық аналарға ұсынылған бұл дәрілік құрал,- дәмі жағымды, күйзеліс, бактериалық инфекциялар, мазасыздық, созылмалы шаршау, ас қорытудың бұзылысы, артрит, ісіну, буындардың ауыруы кезінде жақсы әсерін тигізеді делінген. Қазіргі уақытта бұл дәрілік заттың сатылымда бар-жоғы жайлы ешқандай дерек жоқ [115].

Мысыр ғалымдары 2004 жылы Маклюраның ацетондық сығындысын, осайин, помиферин және күнбағыс майының антиоксиданттық қасиеттерін зерттей келе, помифериннің анағұрлым белсенді екендігін атап көрсетті. Тазартылған және тазартылмаған күнбағыс майының тотығуын зерттеп,- қышқылдану тұрақтылығы көрсеткіштеріне сүйене келіп, зерттеуді әрмен қарай,- тазартылған күнбағыс майымен жалғастырған (сурет 9).



Сурет 9 – Тазартылған және тазартылмаған күнбағыс майының тотығу көрсеткіші диаграммасы

Ацетондық жалпы сығынды, осайин, помиферин және тазартылған күнбағыс майын сутектік тотығу көрсеткіші бойынша зерттеп салыстырып, помифериннің тұрақтылығының басым екендігін анықтады (сурет 10).



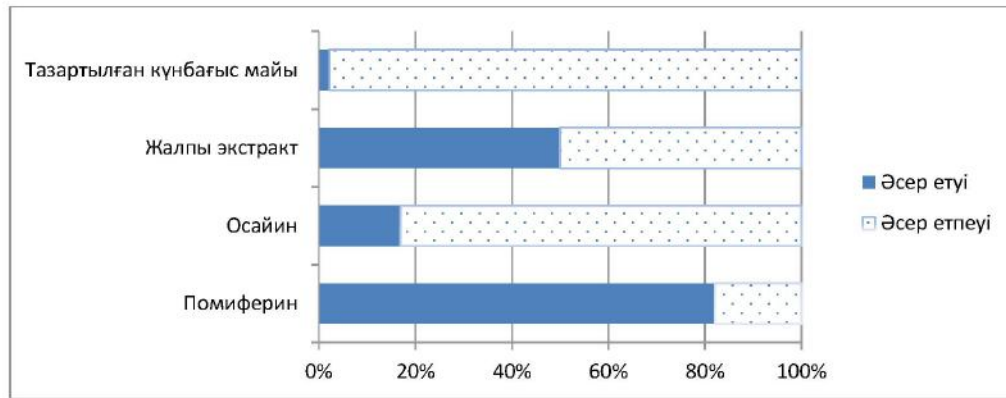
Сурет 10 – Тотығу көрсеткіштері бойынша тұрақтылықты зерттеу диаграммасы

Антиоксиданттық қасиетін зерттеу мақсатында сіңу көрсеткіші мен сіңуден кейінгі биологиялық активтіліктерін зерттеген. Нәтижесінде, сіңу көрсеткіші төмен болған помиферин,- 85,52 пайызға ие болып, стандарт ретінде қолданылған *α,α-biphenyl-β-picrylhydrazyl* (DPPH)-0,00 пайыз көрсеткішіне ие болған (кесте 3).

Кесте 3 - Сіңу көрсеткіші мен сіңуден кейінгі антиоксиданттық қасиеттері

Атауы:	Сіңуі	Активтілігі %
Стандарт DPPH	1,05	0,00
Жалпы экстракт	0,50	52,86
Осайин	0,88	16,38
Помиферин	0,15	85,52

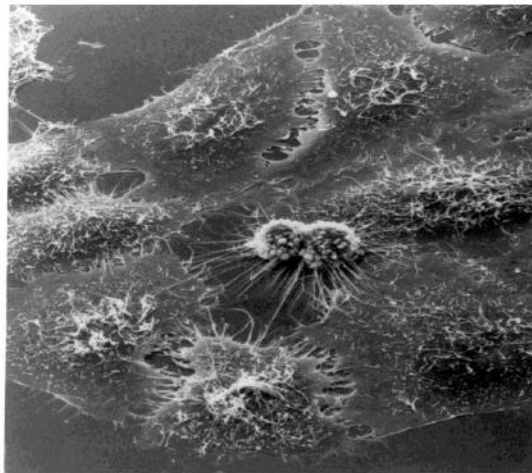
Нәтижесінде, маклюрадан дайындалған жалпы ацетондық сығындысы, осайин және тазартылған күнбағыс майымен салыстырғанда,- помиферин жойқын антиоксиданттық қасиет көрсеткен (сурет 11) [116].



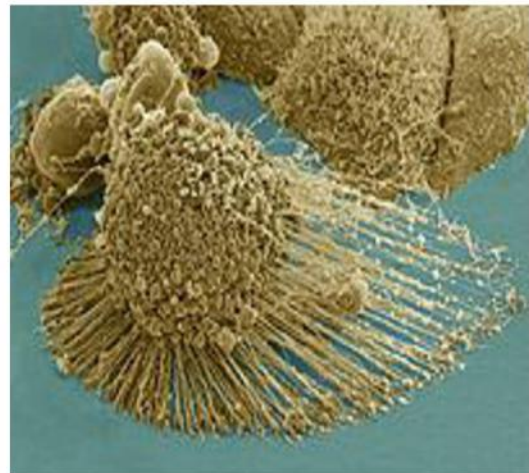
Сурет 11 – Жалпы сығынды, осайин, помиферин және тазартылған күнбағыс майының антиоксиданттық қасиеттерін салыстыру диаграммасы

Қытай ғалымы Ксионг Ли,- *Maackia amurensis* өсімдігінен *Euchrenone* жеке компонентін бөліп алып, қатерлі ісіктің ең қауіпті түрі,- *HeLa* таяқшасына қатысты өте жойқын қасет көрсеткендігін хабарлады(Сурет XX). *HeLa* таяқшасы өте жылдам өсіп, екіге бөлінеді (сурет 12, 13) [108-112]. Айта кеткеніміз жөн,- күрең мақлюра өсімдігінің құрамынан да осы компонентті бөліп алған болатынбыз.

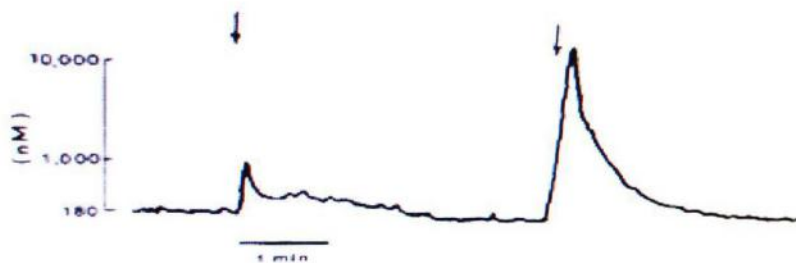
Жапондық зерттеуші Такеши Томнога өз жұмысында алғаш рет *Orobol* затының,- бос кальцийдің цитоплазматикалық қасиетін арттыратындығын дәлелдеп, жариялады, *оробол* мақлюра құрамынан да табылған болатын (сурет 14) [113].



Сурет 12 - HeLa таяқшасы



Сурет 13 - HeLa таяқшасының бөлінуі



Сурет 14 – Оробол,- бос кальцийдің цитоплазматикалық қасиетін арттыру көрсеткіші

Сонымен қатар, күрең мақлюраның бойынан метициллинге төзімді алтын түстес стафилококка (MRSA-ға) қарсы әсер ететін биологиялық белсенді заттар табылды. Әлемдік бас ауруға айналған алтын түстес стафилококк,- аурухана ішлік жойқын инфекциялардың бірі екені белгілі. Инфекция көзін анықтау мақсатында медициналық ұйымдардың қызметкерлер құрамында жұқпалы аурулар қоздырғыштарының бар-жоғын анықтау мақсатында арнайы зертханалық тексеру жүргізілді [119]. Стафилококк ауруы дамуының генезінде екі фактор басты рөл ойнайды 1) макроорганизмнің иммундік жүйесінің күйі және қоздырғыштың вируленттігі. Қоздырғыш,- қолайсыз жағдайларға карамастан, ферменттер мен токсиндерді шығарумен, антибиотикке деген төзімділігімен ерекшеленеді. 2009-2013 жылдар аралығында 619 десаулық сақтау саласының қызметкерлері тексеріліп, қабыну салдарынан зерттелген 329 адамнан,- 74 адамнан алтын түстес стафилококк анықталды [120]. Толық мәліметтер саны 4 кестеде көрсетіліп, алтын түсті стафилококктың антибиотикке төзімділігі жайлы мәліметтер 5-ші кестеде келтірілген. Ал S. Augus-тың антибиотиктерге төзімділігі графигі 15-ші суретте көрсетілген.

Кесте 4 - Алтын түсті стафилококкқа шалдығу көрсеткіштері

	2009	2010	2011	2012	2013	Барлығы
Биоматериал (мұрын, көз, жарақаттан бөлініп алынған)	30	92	46	120	41	329
Алтын түсті стафилококк саны	20	18	16	10	10	74
Зертелінген денсаулық сақтау саласының қызметкерлері	135	123	58	179	134	619
Алтын түсті стафилококк саны	7	10	2	4	8	31

Алтын түсті стафилококктар зерттеліп, – антибиотиктерге деген төзімділіктері тексерілді. Зерттеу Санкт-Петербургтың Фармакотерапия ғылыми зерттеу орталығында жүргізілді. Зерттеуге 6 бактерияға қарсы дәрілік құрал алынды:

1) Карбенициллин – бактерицидті қасиетке ие жартылай синтетикалық дәрілік құрал.

2) Оксациллин – жартылай синтетикалық «стафилококка қарсы пенициллин», басты ерекшелігі –микробты β-лактамазаға төзімді;

3) Эритромицин –макролидтер тобына жатады, грамм оң бактерияларға әсер етеді, бактериостатикалық қасиетке ие;

4) Гентамицин – аминогликозидтер тобына жатады, бактерицидтік қасиетке ие, кең спектрлі антибиотик;

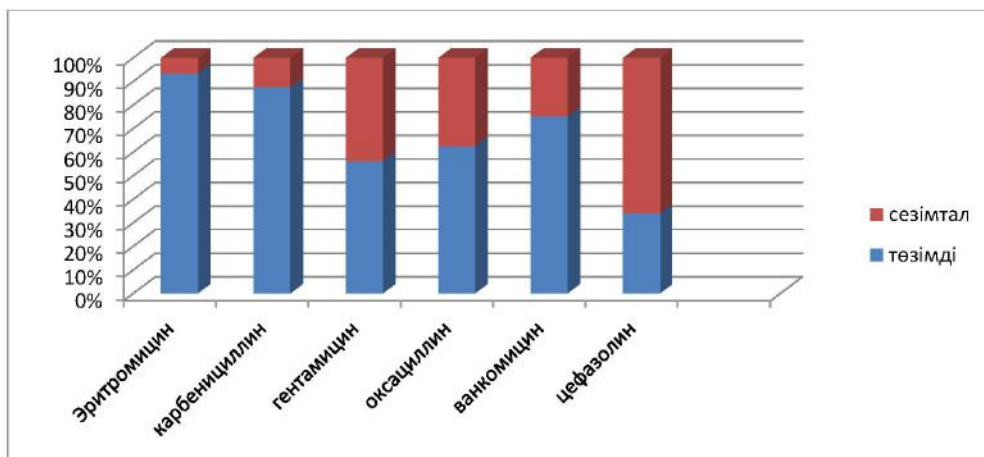
5) Цефазолин (кефзол) –β-лактама антибиотиктер тобына жатады, кең спектрлі антибиотик, бактерицидті қасиетке ие;

6) Ванкомицин – стафилококка қарсы антибиотик.

Кесте 5 - Алтын түсті стафилококктың антибиотикке төзімділігі

Антибиотик атауы	2009		2010		2011		2012		2013		2009-2013жж.	
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
Эритромицин	2	21	3	15	1	15	1	9	0	10	7	70
Карбенициллин	2	21	5	13	2	14	2	13	2	9	13	70
Гентамицин	4	19	11	7	6	10	11	3	2	9	34	48
Оксациллин	9	14	6	12	1	15	10	6	3	7	29	54
Ванкомицин	3	20	0	18	0	0	11	1	1	10	15	49
Цефазолин	13	10	3	15	5	9	12	10	7	4	40	48

\* әсерлі; \*\* төзімді



Сурет 15 - S. Aureus- тың антибиотиктерге төзімділігі графигі 2009-2013 жж

Бұл көрсетілген мәліметтерге сүйенсек, аурухана ішілік антибиотикке төзімді штаммдардың бөлінуі басымырақ.

105 бөлініп алынған S. aureus штаммдарынан эритромицин мен карбенициллинге жоғары төзімділікті көрсеткені жоғары болды,- 66,6%,

Оксациллинге төзімділігі 51 % - анықталды. Ванкомицинге төзімділері , -46,6%. Гентамицин мен цефазолинге төзімді штамдар саны 45% құрады.

Грамм оң бактериялардың арасында стафилококк,- әрқашан өзінің жаңа антибиотиктерге деген төзімділігі мен бейімделгіштігімен ерекшеленеді. Қырықыншы жылдардың басында пенициллиннің қолданысқа енуімен бірге,- алтын түсті стафилококк штамдары пайда болды. Ал 1948 жылдары,- пенициллинге төзімді *S.aureus* штамдары 60 % -ды құрады. 60 жылдары, нарыққа жартылай синтетикалық пенициллиндер (метициллин, оксациллин, диклоксациллиннің) келуімен бұл мәселе өз шешімін тапқан секілді болатын. Алайда, кейінгілерге де төзімділіктің пайда болуымен қатар,- “пенициллинге төзімді стафилококктар” ұғымы пайда болып, әлем бойынша стафилококктардың жаңа көтерілісі басталды [121].

Бұл зерттеулерден кейін, келесі қорытындыны шығаруға тура келеді:

- аурухана қабырғасы мен медицина қызметкерлерінде алтын түсті стафилококк оңай беріліп, ұзақ сақталады [122;123]. Ол оның- антибиотиктерге деген төзімділігімен сипатталған. Денсаулық сақтау мекемелерінде,- стафилококктың – антибиотиктерге деген төзімділігін төмендету мақсатында, қолданылатын антибиотиктер қатарын үнемі ауыстырып отыруымыз тиіс.

Маклюр жемістерінің малярияға қатысты белсенділігі жайлы да көптеген мәліметтер бар [124-130].

#### **1.4 Саңырауқұлаққа қарсы әсер ететін дәрілік заттарға маркетингтік шолу**

Қазіргі таңда, берілу жолына байланысты патогенді саңырауқұлақтарды жұқтырып алу жиі кездеседі. Аталған этиологияларды емдеуде қолданылатын жаңа дәрілік қалыптарды жасап шығарып, өндіріске енгізу,- өзекті мәселе болып саналады. Қазақстан жерінде өндірілетін дәрілік заттардың басым көпшілігі-еуропалық қондырғылар көмегімен шығарылып, бір-біріне өте ұқсас шикізат құрамымен өндірілуде. Сөйтсе де, отандық өндірушілер үлесі өте аз болып, Қазақстанның дәрі-дәрмек нарығы,- импортқа тәуелді.

Саңырауқұлаққа қарсы жаңа дәрілік құралдарды жасаудан алдын, - саңырауқұлақты емдеудің клиникалық формасын, этиологиясын, патогенезі мен клиникалық көрінісін, ерекшеліктерін зертеу қажет. Патогенді саңырауқұлақтарды емдеуде қолданылып жүрген дәрілік заттарға келсек,- нистатин, леворин, амфотерицин. Имидазол туындыларынан – миконазол және клотримазол жатады. Терапевтикалық емдік қасиетін алу мақсатында сыртқа жағу арқылы немесе ішке қабылданады. Әлбетте ол,- қоздырғыш түріне байланысты бөлінеді.

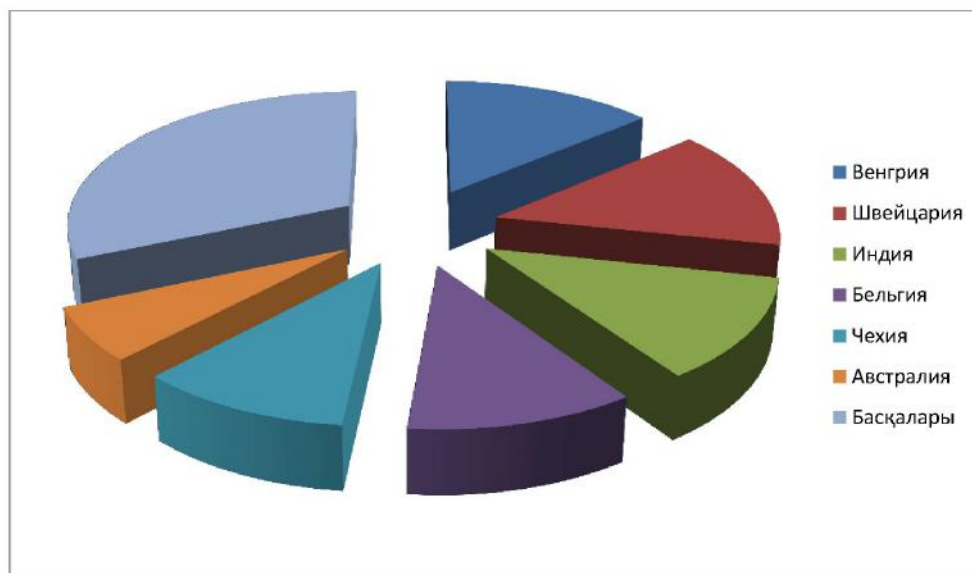
Қазақстанның фармацевтика нарығында, - саңырауқұлаққа қарсы қолданыста жүрген дәрілік заттардың өндірушілері: Қазақстан, Ресей, Үндістан, Германия, Түркия және Йордания мемлекеттері. Қазақстан жерінде тіркеуге енген дәрілік заттар мен олардың өндірушілері, дәрілік түрі мен Алматы қаласы бойынша орташа сатылу бағасы 16 – суретте көрсетілген. Еліміздің нарығында жүрген дәрілік заттардың басым көпшілігі, - сырттан әкелінетін заттар (кесте 6).

Қазақстан жерінде –тербинафин гидрохлориді негізінде Терфалин атты жақпа май және таблетка түрінде дәрілік зат өндіріледі. Дәл осы негізгі әсер етуші зат негізінде Қазақстан нарығында Ламизил, Тербизил, Ламикон, Экзифин, Тербтал, Медрон, Тербинокс, Тербинафин атты дәрілік заттар орын алуда. Бүкіләлемдік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша,- әрлемдегі әр бесінші адам саңырауқұлақ ауруына шалдыққан. Сол себептен де, Қазақстан жерінде жергілікті өндірілетін дәрілік құралдарды көбейту арқылы,- импортқа тәуелділікті азайта аламыз [117; 118].

Кесте 6 - Қазақстанның фармацевтикалық нарығындағы саңырауқұлаққа қарсы қолданыста жүрген дәрілік заттар

Аты	Өндіруші, мемлекет	Халықаралық патенттелмеген атауы	Дәрілік түр	Бағасы, тенге
Терфалин	Нобел, Қазақстан	Тербинафин	таблеткалар	2700
Ламизил	Новартис, швейцария	Тербинафин	Жақпа май	650
Миконорм	Ратиофарм, Индия	Тербинафин	Жақпа май	600
Тербитал	Таллин, Эстония	Тербинафин	Жақпа май	600
Фунготербин	Нижфарм ОАО, Ресей	Тербинафин	Жақпа май, спрей	550,600
Тербизил	Гедеон Рихтер, Венгрия	Тербинафин	Таблеткалар, жақпа май	3700,790
Ламикон	Фармак ОАО, Украина	Тербинафин	Жақпа май, таблетка, спрей	670, 3000, 1100
Кандизол	Юнайтед Фармасьютикалс, Йордания	Миконазол	Жақпа май	570
Дермазол	Кусум Хелткер, Үндістан	Кетоконазол	Жақпа май, шампунь	800, 1100
Кандид	Гленмарк Фармасьютикалз	Клотримазол	Жақпа май	700
Травоген	Интендис, Италия	Изоконазол	Жақпа май	1200
Клотримазол	Медана фарма, польша	Клотримазол	Жақпа май	400
Кандибене	Меркле ГМБХ, Германия	Клотримазол	Жақпа май	400
Залаин	Феррер, Испания	Сертакон	Жақпа май	850





Сурет 16 - Қазақстан жерінде саңырауқұлаққа қарсы дәрілік заттарды сату көрсеткіштері бойынша импорттаушы мемлекеттердің нарықтағы алатын орны

### 1.5 Маклюраның биологиялық және басқа да пайдалы қасиеттері

**Халық медицинасында қолданылуы.** Халық медицинасында маклюра әртүрлі ісіктерді, соның ішінде қатерлі ісіктерді баяу, бірақ дәл қайтарады деп есептелінген [131]. Әдетте маклюраны спирттік тұнбасын шамамен бір жыл және одан да көбірек уақыт қабылдайды [132]. Дәл осылай ұзақ қабылдау нәтижесінде ғана кез-келген ісіктерден, соның ішінде метастазалардан толығымен құтылуға мүмкіндік береді. Бұл жағдайда организмді тазалау, Р. Бройс әдісі бойынша маклюра шырынмен емдік ашығу, ал одан жақсысы емдік мақсатта шикідей жеу курстарын жүргізген [133]. Маклюра тұндырмасын күн сайын үзіліссіз қабылдайды. Ол иммунитетті нығайтады, шаршағанды, улануды басады, қатерлі ісікке қарсы әсер етеді, вирустарды жояды, жүйке және жүрек-қантамыр жүйелерін нығайтады деп есептелінеді [134]. Күрең маклюраның сөлін әртүрлі тері аурулары, – тері қатерлі ісігі, дерматит, радикулит, экзема, ревматизм, гипертония, полиартрит, және геморрагиялық патологияларды емдеу үшін қолданса [135], жемістерін,- су-тұз алмасуының бұзылысы; полиартрит; подагра; остеохондроз; тұз жиналу; ревматизм; радикулит; және сүйек өсіндісі кезінде сыртқа қолданылады [136].

Ал қатерлі ісік аурулары, ұйқы безінің қатерлі ісігі; жыныс мүшелерінің қатерлі ісігі; өкпенің қатерлі ісігі, асқазан-ішек жолдарының қатерлі ісігі, миома; қуық асты безінің қатерлі ісігі; тамақ және еріннің қатерлі ісігі аурулары түрлеріне,- маклюра жемістерінен алынған препараттар ішке қолданылады.

Адамның буын ауруларын зерттеу бойынша бірқатар зерттеу жұмыстары жасалынып, арасында Күрең маклюра өсімдігі де буын ауруларын емдеуде

жақсы деп табылып, бірқатар зерттеулерге тартылған. Зерттеуге,- буын ауруларының түрі бойынша нозологиясы бірдей барлығы 10 науқас зерттелді. Оның ішінде жастары  $65 \pm 15$  сәйкес. Зерттелушілердің 5 немесе 50% ер адам, ал 5 немесе 50%-ы әйел адам болып келген. Емдеу тәсілі: Амбулаториялық жағдайда буын аурулары бар науқастар таңдап алынып, Емдік зерттеу барысында дәріхана жағдайында жасалған құрамы флавиноидтардан тұратын күрең маклюра жемісі мен жоңғар акониті тамырынан жасалған тұнба қолданылған. Күрең маклюра жемісінен тұнба жасау әдісі: жемісін майда бөліктерге бөліп, 50% спирт құйып, аузы жақсы жабылған ыдыста тұндырылды. Дайын болған тұнба 6-10 күннен кейін пайдаланылды. Науқастар ауырған буынына жергілікті компресс түрінде қолданды. Нәтижесінде, Күрең маклюра жемісінен жасалған тұнба емдік қасиет көрсетті [137].

Жоғарыда айтылғандай, жеміс құрамында 10-15% - ға дейін изофлавоноид бар. Көптеген Р-витаминді белсенді полифенолдар сияқты изофлавоноидтар да қан тамырлар мен капиллярларды нығайтады, жақсартады. Күрең маклюраның жемістерінен алынған сығындылар, - жүрек-қан тамыр ауруларында да дәрілік зат ретінде қолданылатынына таңдануға болмайды.

Маклюра жемістерінен алынған тұндырма,- операциядан кейінгі кезеңдерде, жүрек тамырларындағы жеткіліксіздіктің барлық түрлерінде, ішек және жатырдың қатерлі ісігінде, қуық асты безінің қатерлі ісігінде, түрлі аллергияларда, көктамырдың тығындалуы кезі мен тері күйіктерінде қолдануға ұсынылады.

**Қолдану тәсілдері:** остеохондроз, радикулит, ревматизм, гипертония, қатерлі ісік, мастопатия ауруларында сылау және компресс түрінде, сулы-спирті сұйықтықты 20 тамшыдан күніне 3-4 рет тамақ алдында қолданылады [138].

**Қатерлі ісікті емдеуде:** 1-ші аптада 3 тамшыдан күніне 1 рет, 2-ші аптада 3 тамшыдан, күніне 2 рет, 3-ші аптада 3 тамшыдан, күніне 3 рет ішу керек. Ары қарай 1 тамшыдан қосып, күніне 3 рет ішеді. Егер науқастың салмағы кішкентай болса, онда күніне ең көбі 20 тамшы ішуге болады. Одан әрі апталық дозаны бір аптадағыдай дозаға төмендетеді [139].

## **2 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ**

Қосылыстардың ЯМР спектрлері жұмыс жиілігі 400 МГц болатын Varian Mercury спектрометрінде түсірілді,  $^1\text{H}$  сутегі спектрлері 400 МГц, ал  $^{13}\text{C}$  спектрлары 100 МГц жиілікте алынды. Бағаналы хроматография арқылы бөлу барысында жылжымайтын фаза ретінде силикагель 60 (0.04-0.063 мм) және сефадекс LH-20 (0.25-0.1 мм, Merck) сорбенттері қолданылды. Жұқа қабатты хроматография F254 маркілі силикагель (0.2 mm, Merck) тақтайшаларда жасалды.

### **2.1 Маклюр жемісін жинау, ұнтақтау, зерттеуге дайындау**

Бұл зерттеудің нысанасы ретінде Шымкент қаласының саябағынан жиналған күрең маклюр жемісі алынған.

### **2.2 Маклюр жемістерінен аса критикалық жағдайда алынған сығындысы**

$\text{CO}_2$  газын еріткіш ретінде қолдану бірқатар артықшылықтарға ие:  $\text{CO}_2$  газы бірқатар сусындардың құрмында газ түрінде де кездесіп, адам ағзасына ешқандай қауіп тудырмайды., жанбайды, жарығыш қасиеті жоқ. Бөлініп алынатын заттың табиғатына байланысты, критикаға дейінгі және аса критикалық болып екіге бөлінеді. Критикаға дейінгі  $\text{CO}_2$  – сығындылау арқылы диглицерид, фосфолипид және токоферолдарды алуға болса, аса критикалық  $\text{CO}_2$  –сығындылау арқылы органикалық қышқылда,- алкалоидтар, спирттер, альдегидтер илік заттар және фенолды қосылыстарды алуға болады.

Біз  $\text{CO}_2$  газы арқылы сығындылауға 3 кг күрең маклюр жемісін алып, нәтижесінде 500 г. -құрғақ сығынды алдық (M-P-S). Алынған сығындыны биологиялық зерттеулерге жіберіп, зерттеуді жалғастырдық. Зерттеу нәтижелері төменде көрсетілген.

### **2.3 Маклюр жемісінің біріншілік сығындыларын алу VLC**

4 кг маклюр жемісі майда бөлшектерге туралып, бөлме температурасында 6 л метанолмен 48 сағатқа қалдырылды. Кейін маклюр бөлшектері сүзіп алынып, қалған ерітінді вакуумды насосқа қосылған роторлы кептіргішпен айдалды. Нәтижесінде 450 г. құрғақ сығынды алынды. Кейін құрғақ сығынды 1 л дистилденген суда суспензияланып, 3 мәрте 2 л этилацетатпен және тура солай бутанолмен шаймаланды. Нәтижесінде, алынған ерітінділерді кептіргенде бастапқы сығындының 7 г этилацетат фракциясы, 150 г бутанол фракциясы және 260 г су фракциясы алынды (сурет 17).



Сурет 17 – Маклюор жемісінің біріншілік сығындыларын алу сызбасы

#### 2.4 Маклюор жемісінің этилацетатты сығындысын фракциаларға бөлу

Маклюор жемісінің этилацетатты сығындысы, құрамын анықтау үшін, вакуумды сұйықтық хроматография (VLC) арқылы бөлінді. Элюент ретінде хлороформ:метанол, полярлығы өсу ретімен дайындалған 5 түрлі қатынастағы ерітінділерінен бастапқы сығындының 5 түрлі фракциясы алынды. 1-ші фракция (7 г) ары қарай силикагельді бағанада, элюент ретінде гексан:этилацетат (90:10 – 0:100) пайдаланып, 10 әртүрлі субфракцияларға бөлінді. Алынған субфракциялар одан ары, индивидуалды қосылыс алынғанша, бөлінді. Мысалы, 5-ші субфракциядан сефадекс LH-20 бағанасында метанол арқылы бөлгенде №15-ші қосылыс (170 мг), 9-шы субфракция, № 1 қосылыс (395 мг) алынды. 7-ші субфракцияны LH-20 бағанасында метанол:хлороформмен (5:5) бөлгенде № 6 қосылыс (15 мг) алынды. 3-ші топ (1 г) сефадекс LH-20 бағанасында, элюент ретінде метанолды пайдаланып хроматографияланды, нәтижесінде № 4 (79 мг) және № 5 (17 мг) қосылыстары бөлінді. В-3 субфракциядан № 2 (15 мг), № 3 (10 мг) және № 5 (14 мг) қосылыстары алынды. 7-ші субфракцияны метанолмен LH-20 бағанасында одан ары бөгенде № 4 қосылыс (9 мг) алынды.

В-3 тобы сефадекс LH-20 бағанасын қолданып метанолмен бөлінді, нәтижесінде № 3 қосылыс (12 мг) алынды.

#### 2.5 Заттардың антимикробтық қасиетін сериалы сұйылту әдісі арқылы анықтау

Бүкіл микроағзалар Америкалық типті культуралар жинағынан алынды (Манассас, Вирджиния), олардың ішінде саңырауқұлақтар, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258, *Cryptococcus neoformans* ATCC 90113 және *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305,

бактериялар, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *methicillin-resistant S. aureus* ATCC 33591 (MRS), *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 және *Mycobacterium intracellulare* ATCC 23068 жинақталған. Бүкіл микроағзалар CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute), бұрынғы атауы - NCCLS, әдістерінің ең соңғы нұсқаларын пайдаланып тексерілген. *M. intracellulare* және *A. fumigatus* микроағзаларынан басқа барлық ағзалардың өсімі олардың ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшеу арқылы есептелген [140], [141]. *M. intracellulare* [142], [143] және *A. fumigatus* [144] микроағзаларының өсімі 5 пайыз «Аламар көк» (Biosource International, Камарильо, Калифорния штаты) бояуы қосылған ортаны қолданып анықталды. ДМСО-да ерітілген үлгілер, біртіндеп 20% ДМСО/физиологиялық ерітіндіде сұйылтылып, 10 микролитрдан екі экземплярда жазық түпті 96 шұңқырлы микропланшетқа тасымалданды.

Инокулят, OD<sub>630</sub> микробты суспензияларын инкубациялық сорпада (*Candida* spp. үшін RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640/0,2% декстроза/0,03% глутамин/MOPS pH=6,0 (Cellgro), *C. neoformans* үшін Сабуро Декстроза, *Staphylococcus* spp., *E. Coli* және *P. aeruginosa* бактериялары үшін арнайы дайындалған Мюллер-Хинтон (Difco) pH=7,3 катионы, *M. intracellulare* үшін байытылған OADC, pH =7,0 қоспасындағы 5 % Аламар Көк (Biosource International, Камарильо, Калифорния штаты), *A. Fumigatus* үшін 5% Аламар Көк/RPMI 1640 пен (0,2% декстроза, 0,03% глутамин, 0,165 М MOPS-пен буферленген, pH=7,0 қоспасы) түзету арқылы алынған. Әрбір зерттеуде салыстыру сынамалары ретінде бактериялар үшін - (ICN Biomedicals, Огайо) ципрофлоксацин, ал саңырауқұлақтар үшін - (ICN Biomedicals, Огайо) амфотерицин Б антибиотиктері қолданылды.

Бүкіл микроағзалар толқын ұзындығының 530 нм өлшемінде, Биотек Powerwave XS (Bio-Tek Instruments, Вермонт) немесе 544ex/590em (*M. intracellulare*, *A. fumigatus* үшін) және Polarstar Galaxy (BMG LabTechnologies, Германия) арнайы құрылғылары көмегімен инкубациядан бұрын және инкубациядан кейін саналған: *Candida* spp. 35 °C температурада, 16-20 сағат бойы, *C. neoformans* 35 °C температурада, 70-74 сағат аралығында, *A. fumigatus* 35°C, 46-50 сағат және *M. intracellulare* 37°C, 10% көмірқышқыл газы қатысында 70-74 сағат аралығында зерттелген. IC<sub>50</sub> мәнін (сынамамен салыстырғанда микроағзалардың 50% ингибирлейтін концентрация) XLfit 4,2 (IDBS, Аламеда, Калифорния) компьютерлік программалық жүйені қолданып, 201. MIC (микроағзалардың өсімін толық тоқтататын ең төменгі концентрация) сәйкес моделін қолданып есептелген (*M. intracellulare* мен *A. fumigatus* үшін ерітінді түсі көктен қызғылт түске ауыспауы тиіс). Сынамалардың минималды фунгицидті және бактерицидті концентрацияларын анықтағанда, әрбір микроағза өспеген немесе көк шұңқырлардан 5 мкл сынама алып жаңа ортаға салып, инкубациялап тексерген сонда ешқандай өсім байқалмауы тиіс. MIC/MBC (минималды ингибирлеу немесе минималды бактерицидтік концентрация) сынақтың ең төменгі концентрациясы ретінде қабылданған.

Біріншілік сынақ. Әрбір үлгінің антимикробтық әсер ету қабілеті 50 мкг/мл тесттік концентрацияда екі реттен сыналды, нәтижесінде ингибирлеу пайызы

сынақтың өсіміне қатынас ретінде есептелді. Кемінде бір тест-микроағзаны  $\geq 50\%$  дәрежеде ингибирлеген үлгі екіншілік сынаққа алынды.

Екіншілік сынақ. Біріншілік сынақтан өткен құрылысы анықталған таза қосылыстар немесе сығындылар мен бағана фракциялары екі үлгіде үш тесттік концентрацияда сыналды (5 есе сұйылтылған). ДМСО-да 20 мкг/мл ерітілген үлгілер, 200, 40, 8 мкг/мл концентрацияда сыналды. Ал ДМСО-да 2 мкг/мл ерітілген үлгілер 20, 4, 0,8 мкг/мл концентрацияда сыналды.

Үшіншілік анализ.  $IC_{90} \leq 7$  мкг/мл нәтиже көрсеткен таза қосылыстар, 2 есе сұйылтылған дубликаттарда қайтадан зерттелді (5 есемен салыстырса): 20, 10, 5 мкг/мл.

## 2.6 Қосылыстардың антималяриялық қасиетін анықтау әдісі

Сығындылар немесе таза қосылыстардың антималяриялық қасиеті хлорохинге сезімтал (D6) және хлорохинге тұрақты (W2) *Plasmodium falciparum* (тропиктік) штамдарға қатысты, ЛДГ плазмодий белсенділігін бағалау арқылы Маклер және Хинрикс [145] зерттеулеріне сәйкес анықталды. *P. falciparum* (тропиктік) D6 немесе W2 штамдарымен инфекцияланған эритроциттер суспензиясын (200  $\mu$ л, RPMI 1640 ортасында 2% паразитемии мен 2% гематокрит бар, 10% адам іркіті және 60 мкг/мл амикацинмен толықтырылған) 10 мкл сатылы-сұйылтылған үлгілер (таза қосылыстар, өсімдіктестес сығындылар немесе хроматографиялық бағана фракциялары) құйылған 96-шұңқырлы планшетқа салады. Планшетті 90%  $N_2$ , 5%  $O_2$  және 5%  $CO_2$  бар модульдік инкубациялық камерада 37 °C температурада 72 сағат бойы ұстайды. ЛДГ паразиттерге қарсы белсенділігін 20 мкл инкубациялық қоспа мен 100 мкл Malstat (Флоу Инк, Портленд, Орегон) реагентімен араластырып, бөлме температурасында жарты сағат арасында анықтайды. Сосын 20 мкл 1:1 қатынастағы NBT/PES (Сигма, Сент Луис, Миссури) қоспасын қосып, планшетті қосымша қараңғыда 1 сағат бойы инкубациялайды. Кейін реакциялық қоспаны 100 мкл 5% сірке қышқылын қосу арқылы тоқтатады және 650 нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздығын өлшейді. Бақылау сынамалары ретінде Артемизинин мен хлорохин дәрілері алынды.

$IC_{50}$  мәндері өсім ингибирленуінің қисықтарын XLfit 4,2 компьютерлік бағдарламасымен санау арқылы анықталды. Үлгілердің *in vitro* цитотоксикалығы сүтқоректі жануардың жасушаларына қатысты анықталды, сол арқылы малярияға паразиттеріне қарсы селективтілік индексы есептелді (SI). Анализ 96-шұңқырлы планшеттарда арнайы өңделген ұлпаларда жасалды. *Vero* жасушаларын (маймыл бүйрегінің фибробласттары) 96-шұңқырлы планшетте 25000 жасуша/шұңқыр тығыздықта бір тәулік бойы өсіреді. Кейін шұңқырларға әр түрлі концентрациядағы үлгілер қосылып, жасушалар қосымша 48 сағат бойы өсіріледі. Жасушалардың өмір сүргіштік қабілеті нейтралды қызыл әдіс арқылы анықталады [146]. Бақылау үлгісі ретінде хлорохин және артемизинин алынған.

## **2.7 Сығындылар мен қосылыстардың антилейшманиялық қасиетін анықтау әдісі**

Өнімдер visceral leishmaniasis ауруын тудыратын *Leishmania donovani* қарапайымдысының өсімін тежейтін қабілетін анықтау мақсатында скринингтан өтті. ЛЕМ зерттеуге бойынша, барлық үлгілер (2 және 20 мг/мл) 40, 8.0 және 1.6 мкг/мл концентрацияда тексеріліп, олардың IC<sub>50</sub> және IC<sub>90</sub> (сынамаға қатысты қарапайымдылардың өсімін 90% тежейтін концентрация) мәндері анықталды. Барлық IC<sub>50</sub> және IC<sub>90</sub> мәндері XLFit қисықтарын санауға арналған программа арқылы есептелді. Бақылау сынамалары ретінде ципрофлоксацин және амфотерицин В алынды (АМФБ).

## **2.8 Субстанцияның өткір улылығын анықтау әдісі**

Күрең маклюра өсімдігінен алынған жалпы фенолды сығындының жедел уыттылығын зерттеуге, - салмағы 19-23 гр. болатын ақ тышқандардың екі жынысы да алынды. Виварийден алынған жануарлар 3 күн бойы әдеттегі рационмен тамақтандырылып, лабораторияда бақылауда болды. Тәжірибеге тек салауатты, епті, жабын терісі тегіс, жақсы қоректенетін жануарлар алынды. Сары маклюра өсімдігінің қою сығындысы жануардың кг салмағына 500, 700, 1000, 2000, 5000 мг дозасында құрсақ ішіне енгізілді. Әрбір дозаны зерттеу 12 ақ тышқанға (6 еркек, 6 ұрғашы) жүргізілді. Бақылау барысында ақ тышқандардың көңіл күйлері, іс әрекеттері, жалпы жағдайы 10 тәулік бойы бақылауға алынды және бақылау тобындағы жануарлармен салыстырылды [147]. Салыстырмалы препарат ретінде қырмызыгүл гүлінің сығындысы алынды.

### 3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

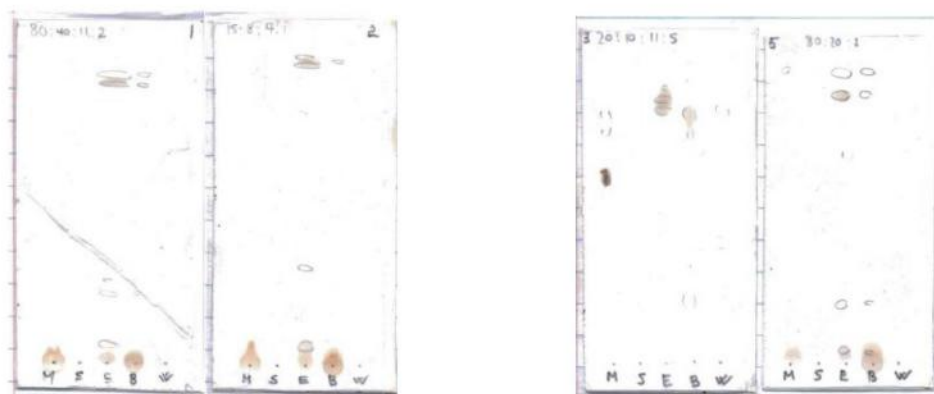
#### 3.1 Маклюр сығындыларының сериялық сұйылту әдісі арқылы анықталған антимикробтық қасиеті, біріншілік сынақ

Маклюр жемісінен алынған сығындылар, олардың фракциялары мен субфракциялары Миссиссипи Университетінің «NCNPR» лабораториясында *in vitro* 5 түрлі бактерияға және 5 түрлі саңырауқұлаққа қарсы сыналды. Сынақ нәтижелері төменде келтірілген. Мұндағы  $IC_{50}$  шамасы микроағзалар өсімін 50% тежейтін сығындылардың ең төменгі концентрациясы.  $IC_{50}$  шамасының мәні 10 мкг/мл төмен болса, сол сығындыны қарсы сыналған микроағзаға қатысты жойқын әсер көрсетеді деп есептеуге болады.

Маклюр жемісі сығындыларының қандай микроағзаға әсер ететінін анықтау үшін, оның метанолды (M-P-M), бутанолды (M-P-B), этилацетатты (M-P-E) және аса критикалық жағдайда алынған (M-P-S) жалпы сығындылары біріншілік сынаққа тапсырылды. Бұл зерттеуде сығынды үлгілері екі реттен 50 мкг/мл концентрацияда микроағзаларға қатысты сыналды. Нәтижесінде метанолды және бутанолды сығындылардың микроағзалар өсімін тежеу пайызы 50 % аспады, сондықтан олар келесі екіншілік зерттеуге алынбады. Ал этилацетатты және аса критикалық жағдайда алынған сығындылардың әсер ету пайызы 50 % асты, сондықтан олар зерттеудің екіншілік кезеңіне жіберілді. Егер біріншілік антимикробтық зерттеу нәтижелерін талқыласақ, маклюр жемісінің аса критикалық жағдайда алған сығындысы *Mycobacterium intracellulare* бактериясынан басқа микроағзаларға әсер еткен жоқ, содан бұл сығындының құрамында аталмыш бактерияға таңдамалы әсер ететін қосылыс немесе қосылыстар тобы бар екенін ұйғаруға болады, сондықтан бұл қасиет қай қосылысқа тиесілі екенін анықтау мақсатында сығынды келесі зерттеу кезеңіне жіберілді. Ал этилацетатты сығындыға келер болсақ, ол бактериялардан MRSA *Methicillin resistant S. Aureus* – Метициллинге төзімді алтын түстес стафилококк бактериясына қарсы таңдамалы әсер көрсетті, оның микроағзаның өсімін тежеу пайызы 80 % құрады. Ал саңырауқұлақтардан *Candida glabrata* және *Cryptococcus neformans*- қа қатысты әсер көрсетті, олардың өсімін тежеу пайызы сәйкесінше 42 және 64 пайызды құрады. Сондықтан осы сығынды да зерттеудің келесі кезеңіне тапсырылды.

Маклюр жемісінің этилацетатты және аса критикалық жағдайда алынған сығындыларының жоғары антимикробтық қасиет көрсетуі заңды, себебі олардың құрамын ЖҚХ тәсілі арқылы зерттегенде, этилацетатты сығындының құрамында флаваноидтар көп екені бақыланды, ал аса критикалық жағдайда алынған сығындының құрамдас бөліктері этилацетат:хлороформ:метанол:су жүйесінің сәйкесінше 80:40:11:2 қатынастағы элюентінде жақсы бөлінді (сурет 18).





Сурет 18 - Маклюр жемісінің біріншілік сығындыларының этилацетат:хлороформ:метанол:су еріткіштерінің әр түрлі қатынастағы ЖҚХ нәтижелері

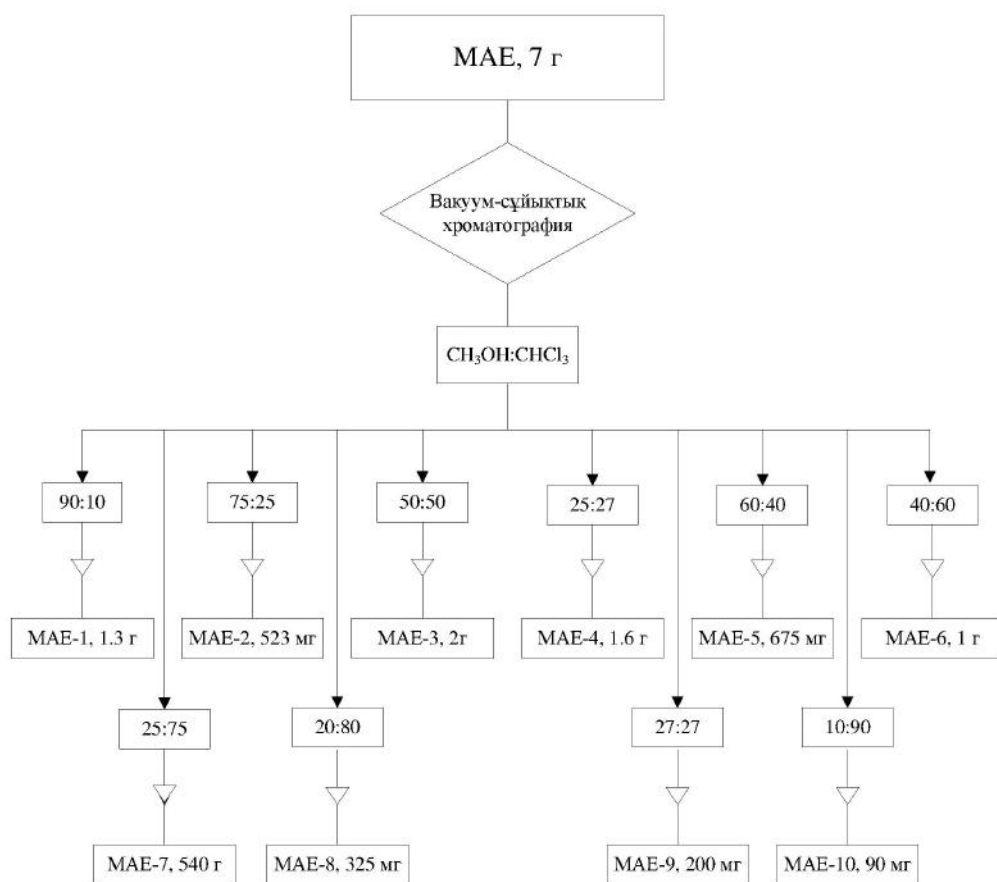
Сонымен, біріншілік антимикробтық зерттеу нәтижесінде, маклюр жемісінің алғашқы сығындыларының биологиялық белсендігі анықталды және қай сығынды терен зерттеулерді қажет ететіндігі белгілі болды.

### 3.2 Маклюр сығындыларының антимикробтық қасиеті, екіншілік сынақ

Екіншілік антимикробтық зерттеу барысында сығындылар 200 бен 0,8 мкг/мл концентрация аймағында екі реттен сыналды, соңғы нәтиже ретінде орташа мәні алынды. Зерттеу нәтижелеріне үңілсек, екіншілік сынақта аса критикалық жағдайда алынған сығындының антимикробтық әсері зерттеу диапазонында байқалған жоқ. Өз кезегінде, екіншілік сынақ барысында маклюр жемісінің этилацетатты сығындысы біріншілік зерттеуге қарағанда, тек *methicillin resistant S. Aureus* бактериясына әсер етіп қоймай, *Staphylococcus aureus* бактериясына да қарсы әсер етті, оның  $IC_{50}$  мәні сәйкесінше 34.12 және 43.72 мкг/мл болды. Бұл сығынды саңырауқұлақтардан *Candida glabrata* мен *Cryptococcus neformans* қатысты әсер етті, оның  $IC_{50}$  мәні сәйкесінше 65.94 және 11.91 мкг/мл болды. Бұдан осы сығындыны ары қарай зерттеп, аталған антимикробтық қасиетке себепші қосылысты немесе қосылыстар тобын анықтау қажеттілігі туды.

### 3.3 Маклюр сығындыларын құрамдас қосылыстарға бөлу

Маклюр жемісінің сығындыларын ары қарай құрамдас бөліктерге талдау үшін, алдымен этилацетатты, М-А-Е шифрлы сығынды вакуум-сұйықтық хроматография әдісі арқылы хлороформ:метанол (10:0 – 1:9) еріткіштерінің полярлығы өсу бағытында әртүрлі қатынастағы элюенттерімен 10 фракцияға бөлінді (сурет 19).



Сурет 19 – маклюр жемісінің этилацетатты сығындысын вакуум-сұйықтық хроматография әдісі арқылы фракцияларға бөлу сызбанұсқасы

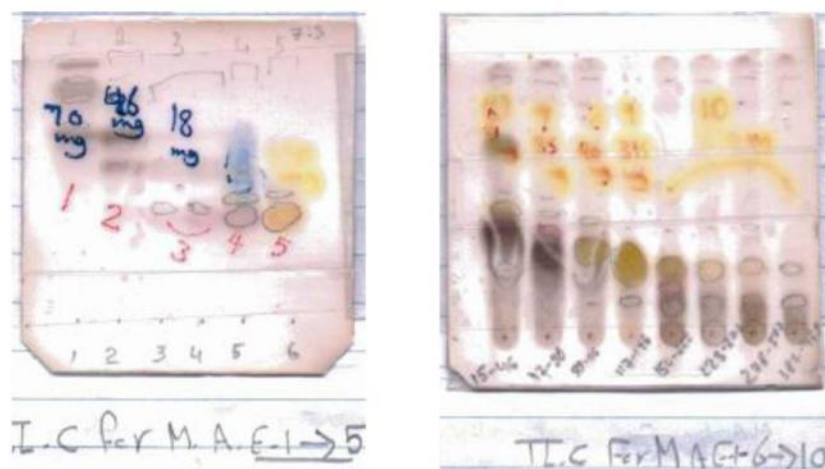
МАЕ-1 – МАЕ-10 фракцияларының құрамдас бөліктерін ЖҚХ тәсілі арқылы анықтағанда, МАЕ-1 фракциясының көптеген қосылыстардан құралғаны анықталды, ал дақтардың диаметрінен құрамдас қосылыстардың мөлшерінің көп екені байқалады (сурет 20). Бұл суреттен элюент жүйесінің полярлығы неғұрлым артқан сайын МАЕ-1 фракциясының құрамдас қосылыстары соғұрлым жоғарыға ұмтылатынын байқауға болады, ол оның құрамында фенолды қосылыстардың көптігін білдіреді. Ал хлороформ:метанол элюентінің 75:25 қатынастағы жүйесі МАЕ-1 фракциясының құрамдастарын арасын алшақ етіп бөлді. Қалған фракциялардың ЖҚХ мәліметтерінен олардың да құрамында біршама қосылыс бар екені көрінеді, бірақ мөлшері аз болғандықтан, кейінгі бөлу жұмысы МАЕ-1 фракциясына қатысты жүргізілді. Дегенмен, МАЕ-3 фракциясының мөлшері көп болғандықтан (2 г), ол да субфракцияларға бөлінді, бірақ антимикробтық зерттеу барысында олар бактерияларға қатысты айтарлықтай белсенділік көрсеткен жоқ.



Сурет 20 – МАЕ-1 фракциясының ЖҚХ нәтижесі

Жоғарыда айтылған себептерге байланысты кейінгі бөлу жұмыстары МАЕ-1 фракциясына қатысты өрбіді. Ендігі фракциялау жұмыстары бағаналы хроматография арқылы жүзеге асырылды. Жылжымайтын фаза ретінде силикагельді қолданып, МАЕ-1 фракциясы гексан:этилацетат жүйесінің он түрлі қатынастағы ерітінділерімен хроматографияланды. Нәтижесінде, маклор жемісінің этилацетатты сығындысының МАЕ-1 фракциясы 10 субфракцияға бөлінді, оның сыбанұсқасы төмендегі суретте берілген (сурет 21).

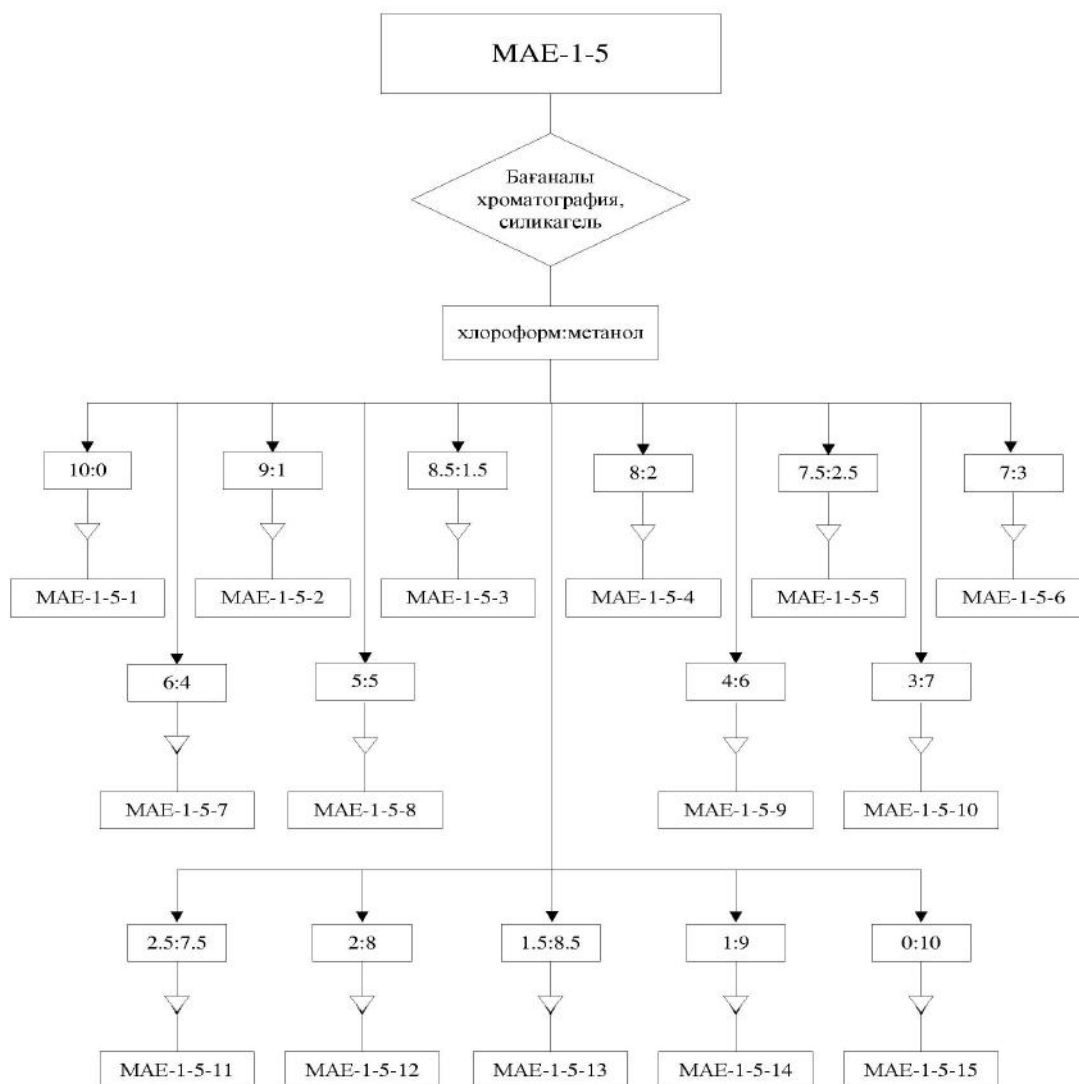
МАЕ-1 фракциясының субфракцияларын хлороформ:метанолдың 7:3 қатынастағы жүйесімен ЖҚХ жасағанда, №5-ші және №9-шы субфракциялардың дақтары ауқымды әрі анық көрінді. Олардың ЖҚХ төмендегі суретте келтірілген.



Сурет 21 - МАЕ-1 фракциясынан алынған 10 субфракцияның ЖҚХ-сы

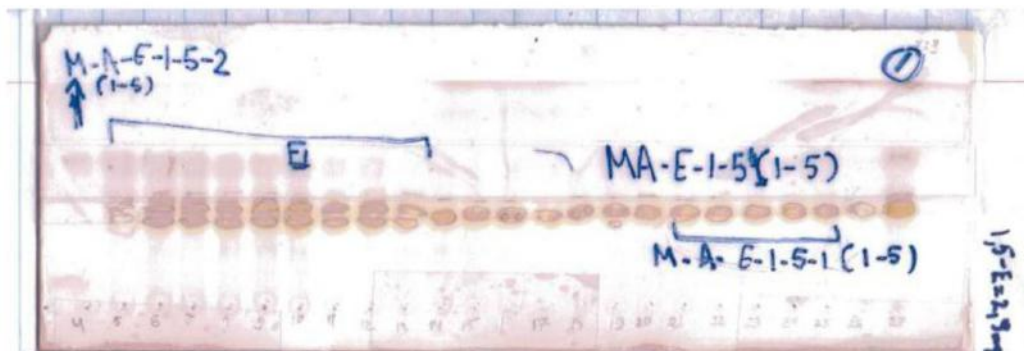
21-ші суреттен 5-ші және 9-шы фракциялардың дақтары анық боялғаны байқалады және негізгі дақ ЖҚХ пластинасының үштен екінші бөлігінде көрінді. Бұдан қосылыстарды әлсіз полярлы жүйеде таза күйде бөліп алуға болатыны мәлім болды. Сондықтан келесі жұмыстар 5-ші және 9-шы субфракцияларды одан ары таза компоненттерге бөлгенше жалғасты.

МАЕ-1-5 субфракциясы сефадекспен толытырылған бағана арқылы хлороформ:метанолдың әртүрлі қатынастағы ерітінділерімен хроматографияланды. Аталмыш субфракцияның бағаналы хроматография арқылы құрамдас бөліктерге бөліну сызбанұсқасы төмендегі суретте берілген (сурет 22).



Сурет 22– МАЕ-1-5 субфракциясын құрамдастарға бөлу сызбанұсқасы

Хроматографиялау барысында сығынды ерітіндісінің тазалығы ЖҚХ әдісі арқылы бақыланып тұрды (сурет 23). Бөлу жұмыстары ЖҚХ табақшасында жалғыз дақ алынғанша жүргізілді, ол төмендегі суреттің бірінші хроматограммасында көрнекі көрсетілген.



Сурет 23 – МАЕ-1-5 субфракциясы құрамдастарының ЖҚХ хроматограммасы

Осындай бірнеше деңгейде фракциялап бөлудің нәтижесінде, 12 (1-12) индивидуалды қосылыс және бірнеше биологиялық қасиеті бар фракциялар бөлініп алынды.

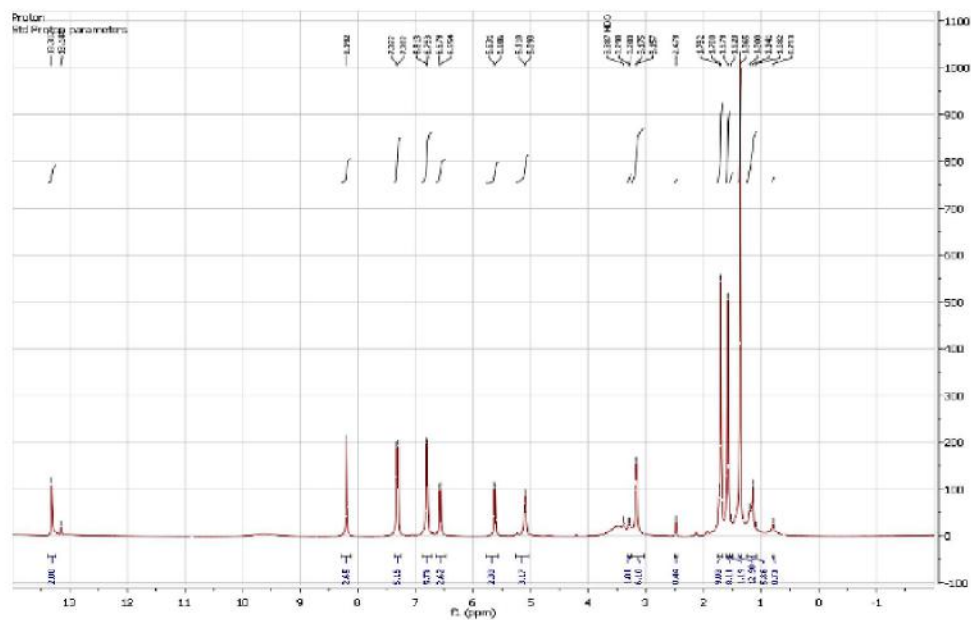
### 3.4 Маклюр сығындысынан бөлініп алынған құрамдас бөлімдерінің құрылыстарын анықтау

Құрамдас бөліктердің құрылыстары Varian Mercury 400 MHz ЯМР (АҚШ) спектрометры арқылы 400 (1H) және 100 MHz (13C), индивидуалдылықтары Waters 2695 ТЖСХ Phenomenex C 18 колонкасын қолдану арқылы анықталды (сурет 24).

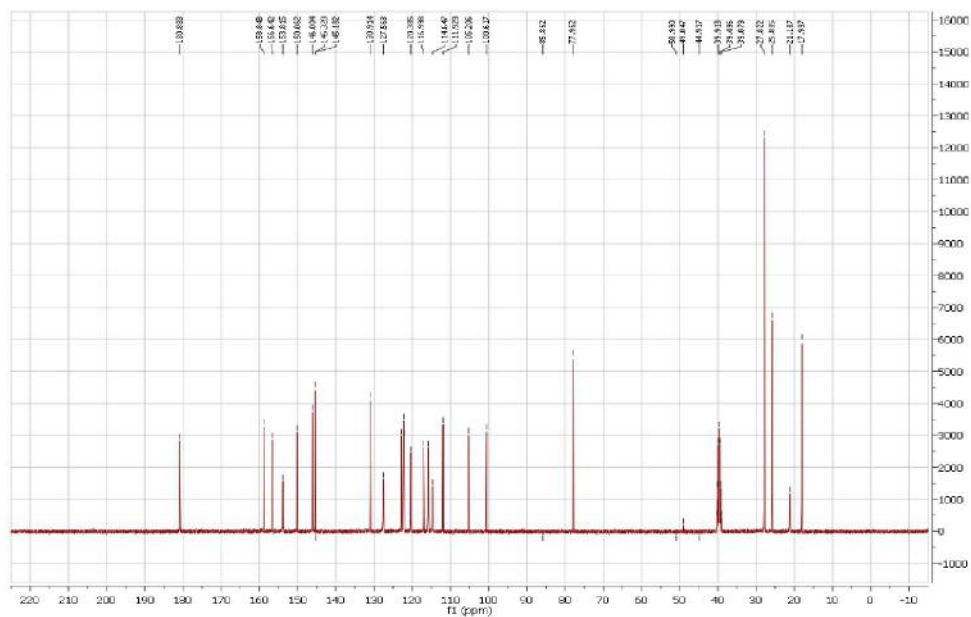


Сурет 24 – Varian Mercury 400 MHz ЯМР спектрометры, Waters 2695 ТЖСХ және Phenomenex C 18 колонкасы, NCNPR – Табиғи өнімдерді зерттеу Ұлттық ғылыми орталығы, АҚШ

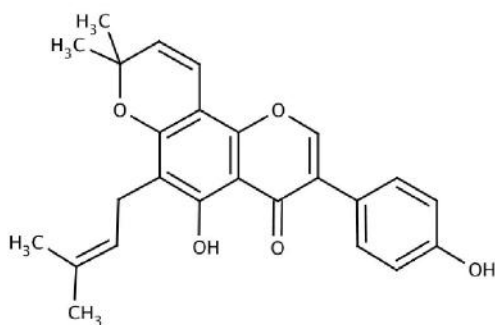
3.4.1 Осайиннің (МАЕ-1-5-15) қосылысының құрылысын анықтау  
 Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының құрылысын анықтау,- 25-29 суреттерде бейнеленіп, ЯМР спектр мәліметтері 7-ші кестеде келтірілген.



Сурет 25 – Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектры



Сурет 26 – Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры

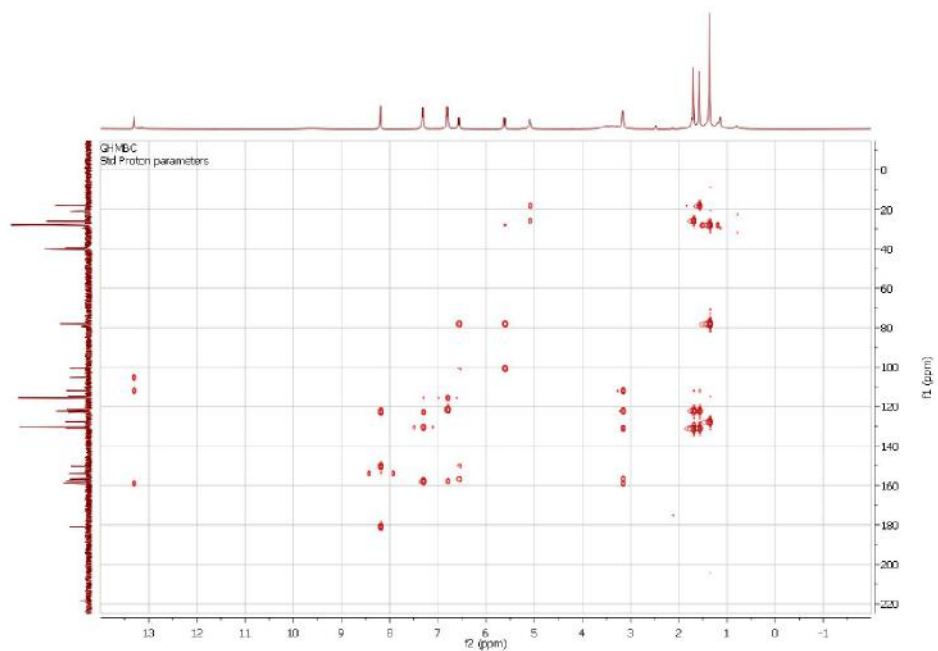


Сурет 27 – Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының құрылымдық формуласы

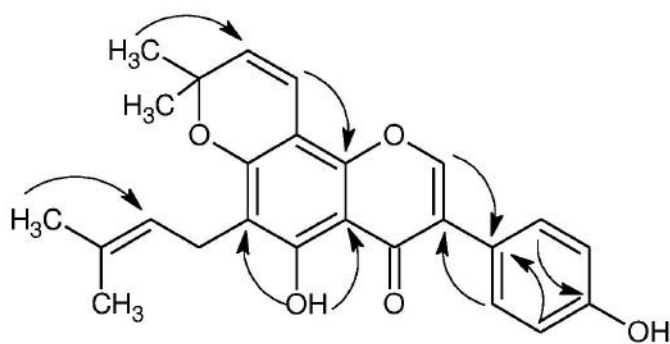
Осайин изофлавонының ЯМР спектрларына байланысты құрылысын талдау мәліметтері төмендегі кестеде келтірілген [140].

Кесте 7 - изовфлавонон Осайинның (МАЕ-1-5-15) ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектрін талдау

№	<i>Осайин</i>	
	$\delta\text{C}$	$\delta\text{H}$ (mult) <i>J</i> (Hz)
2	153.83	7.32 (1H, s)
3	122.80	
4	180.91	
5	158.89	
6	112.02	
7	157.92	
8	100.70	
9	150.20	
10	105.27	
1'	122.19	
2'	130.45	7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)
3'	115.48	6.81 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)
4'	156.75	
5'	115.48	6.79 (2H, d, <i>J</i> = 8.5, H-3', H-5')
6'	130.45	7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5)
1''	21.22	3.37 (2H, d, <i>J</i> = 7.3)
2''	121.49	5.61 (1H, m,)
3''	131.01	
4''	18.08	1.80 (3H, s)
5''	25.90	1.70 (3H, s)
2'''	78.07	1.44 (6H, s)
3'''	127.74	5.61 (H, d, <i>J</i> = 9.9)
4'''	114.72	6.79 (1H, d, <i>J</i> = 9.9)
2'''-CH <sub>3</sub>	27.96	
5-OH	-	13.1 (1H, s, 5-OH)



Сурет 28 – Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының НМВС спектрі

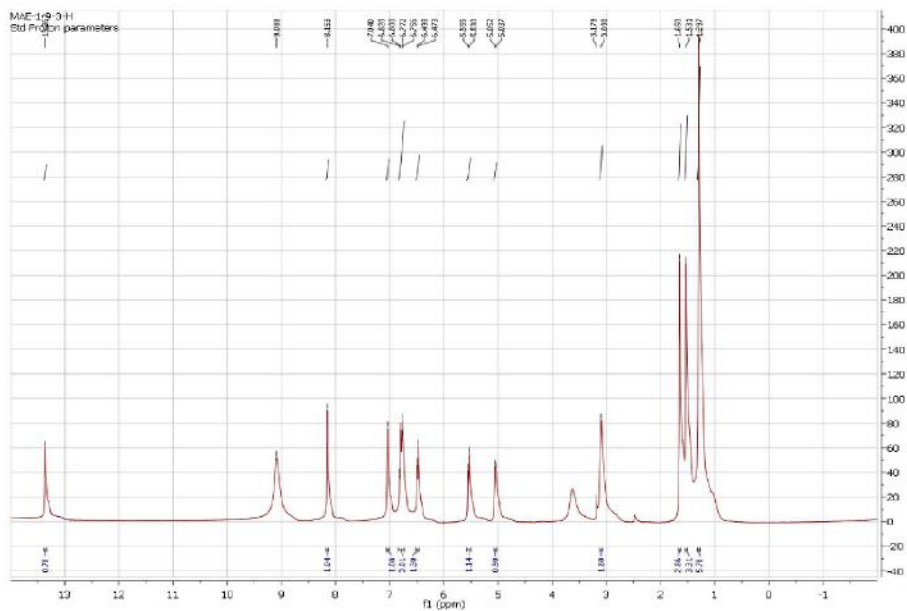


Сурет 29 – Осайин (МАЕ-1-5-15) қосылысының НМВС корреляциясы

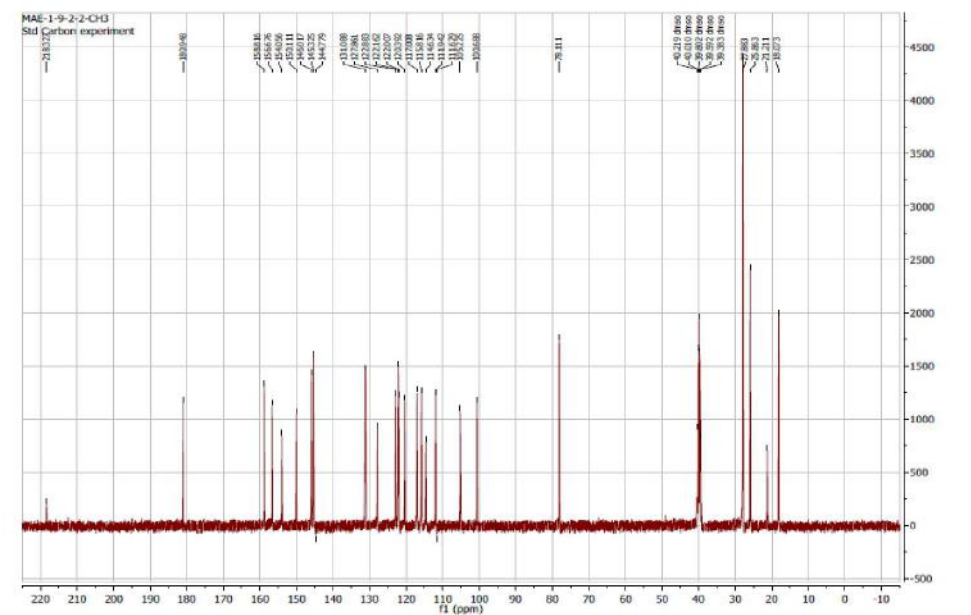
Осайин қосылысы сияқты помиферин қосылысы да көп мөлшерде бөлінді, оның спектралды мәліметтері төменде келтірілген.



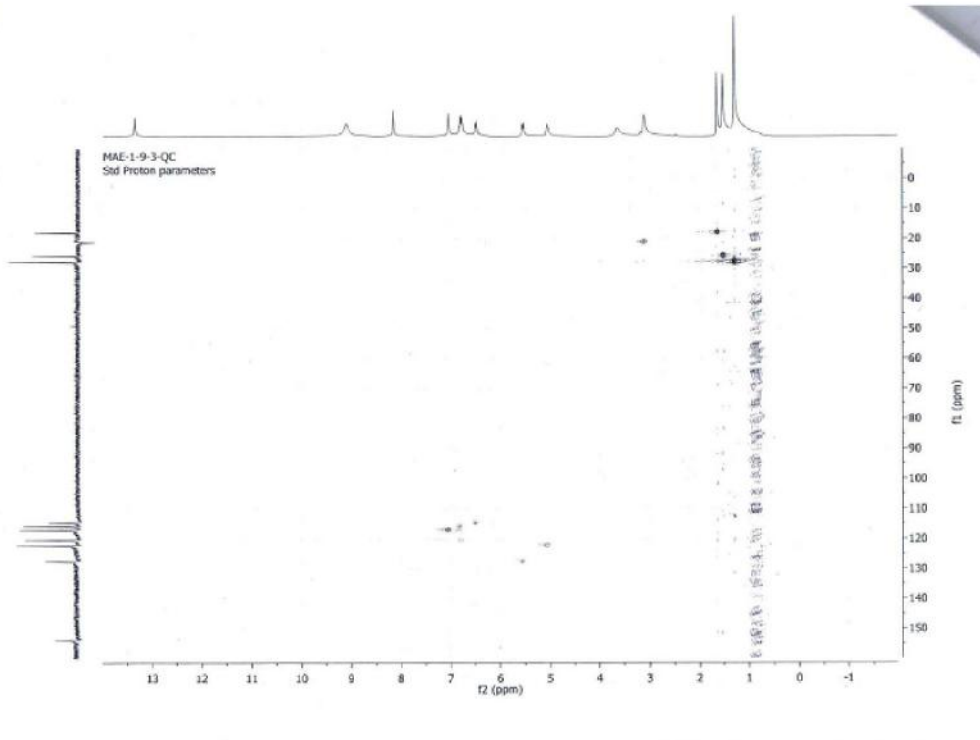
3.4.2 Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының құрылысын анықтау  
 Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының құрылысын анықтау 30-37  
 суреттерде бейнеленіп, ЯМР спектр мәліметтері 8-ші кестеде келтірілген.



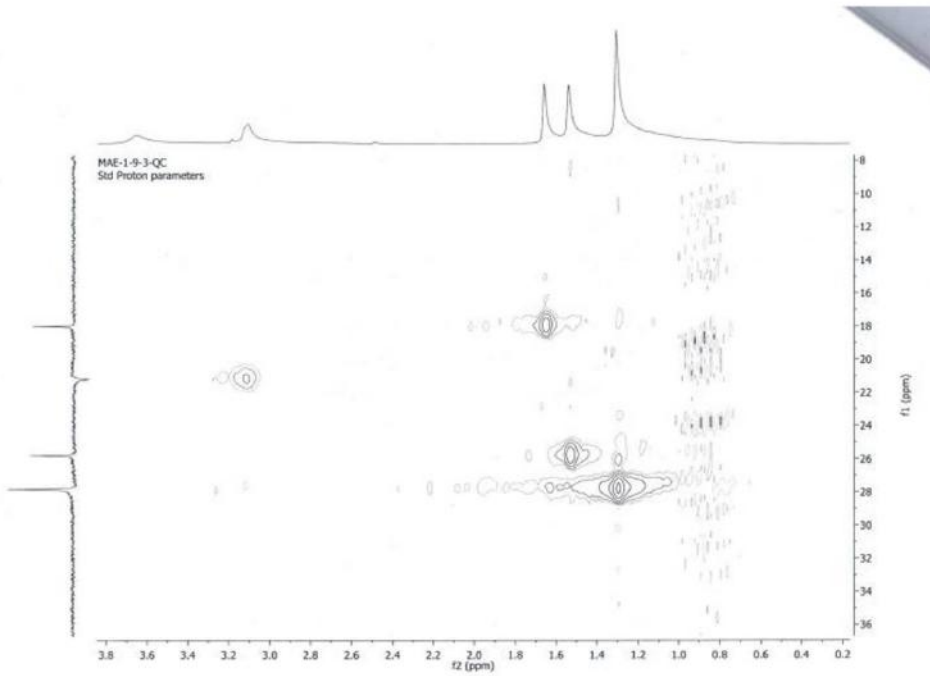
Сурет 30 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектры



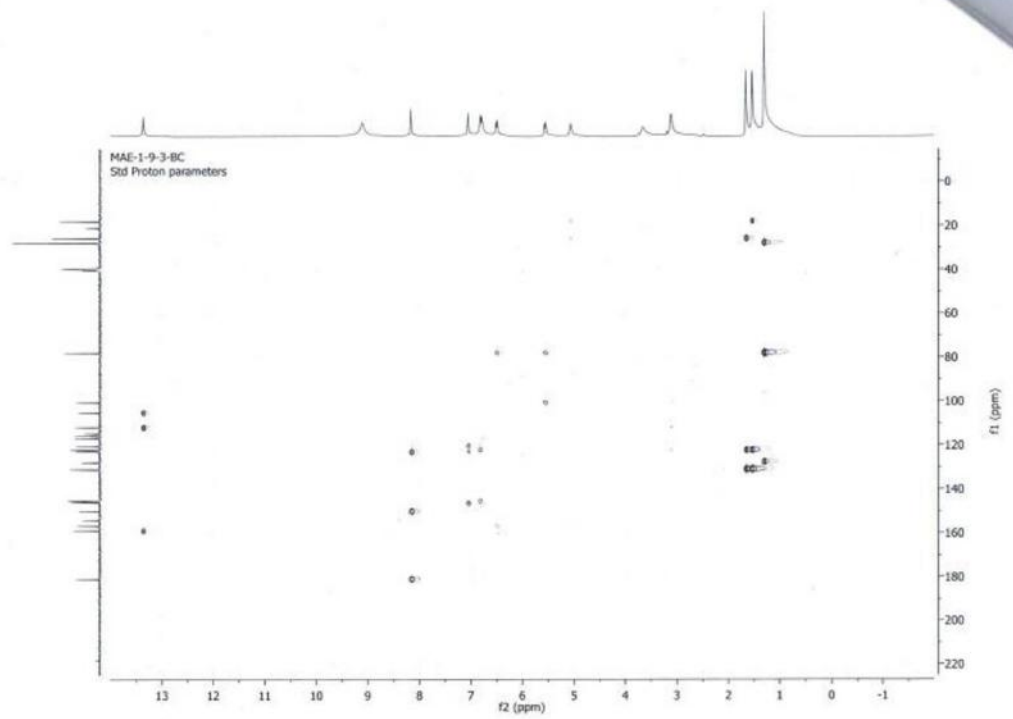
Сурет 31 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры



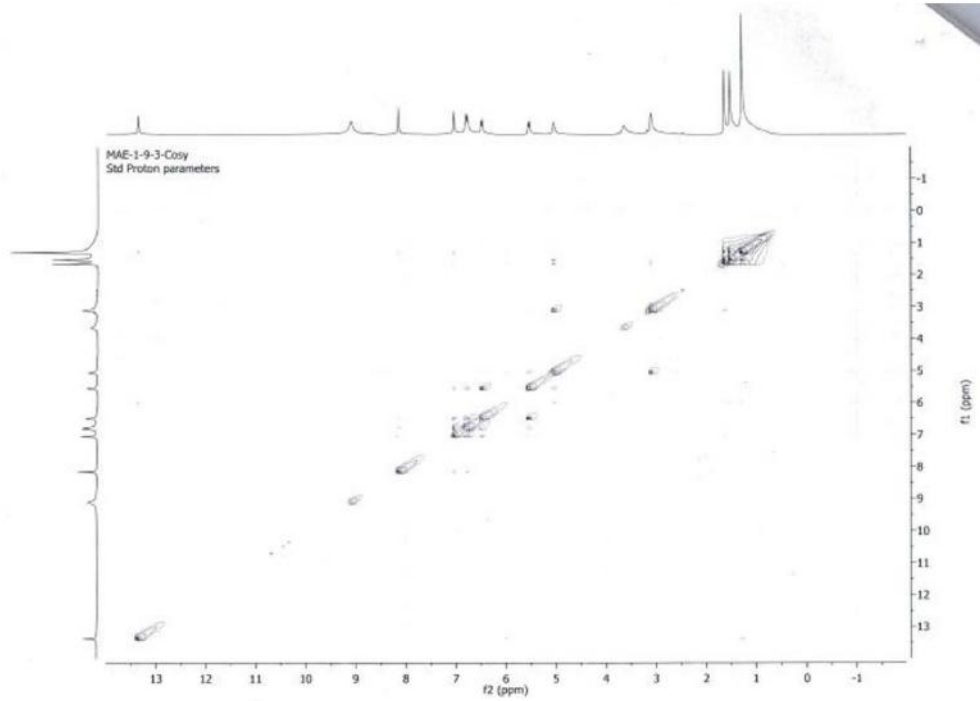
Сурет 32– Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының ҚС спектры



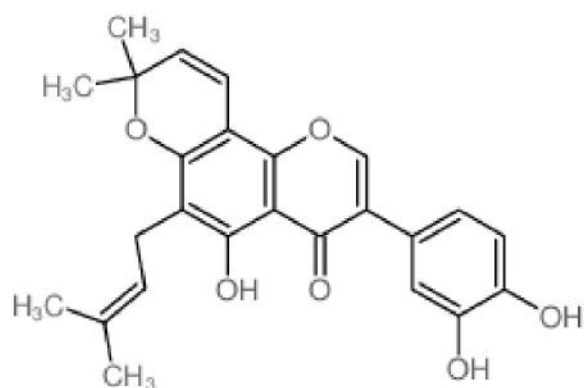
Сурет 33 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының ҚС спектр бөлігі



Сурет 34 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының BC спектрі



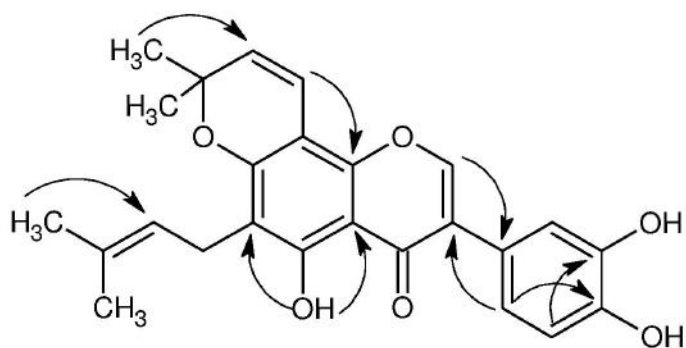
Сурет 35 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының Cosy спектрі



Сурет 36 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының құрылымдық формуласы

Кесте 8 - Помифериннің (МАЕ-1-9-3) ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектрін талдау

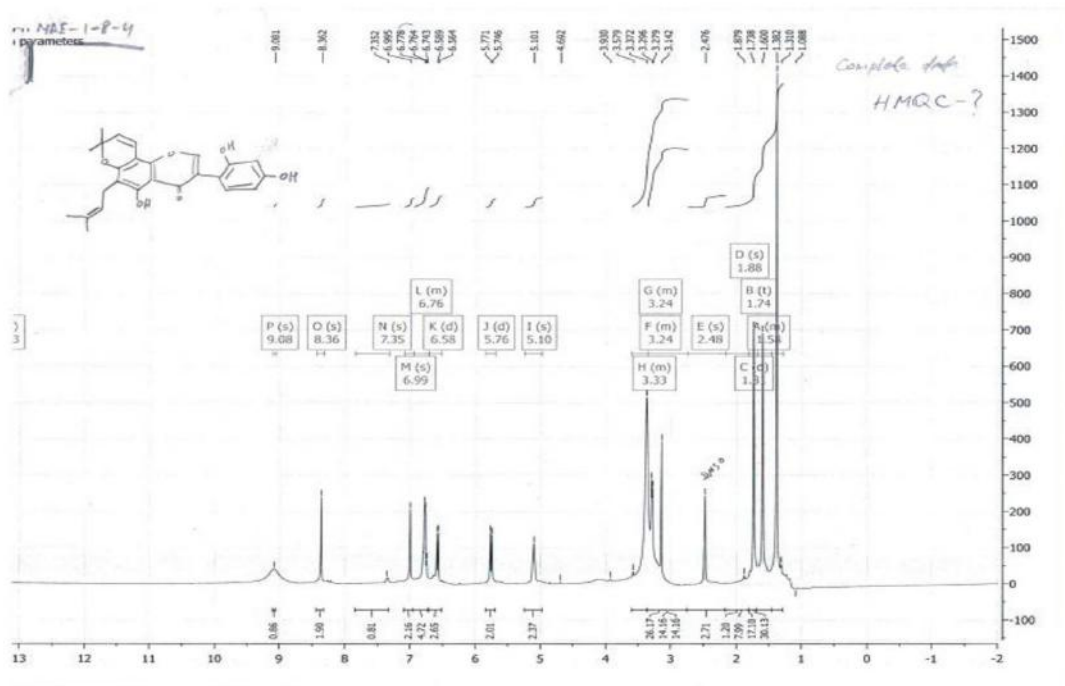
Помиферин		
№	$\delta\text{C}$	$\delta\text{H}$ (mult) J (Hz)
2	153.8	8.12 (1H, s)
3	122.8	
4	180.8	
5	158.8	
6	112.0	
7	157.9	
8	100.7	
9	150.2	
10	105.2	
1'	122.8	
2'	116.6	7.04 (1H, d, J = 1.1)
3'	145.3	-
4'	146.0	-
5'	115.8	6.73 (1H, d, J = 7.1)
6'	121.8	6.68 (1H, dd, J = 7.1, 1.1)
1''	21.3	3.17 (2H, br s)
2''	121.9	5.04 (1H, br s)
3''	132.0	-
4''	17.9	1.64 (3H, s)
5''	25.1	1.52 (3H, s)
2'''	78.2	-
3'''	127.3	5.52 (1H, d, J = 9.6)
4'''	114.9	6.48 (1H, d, J = 9.6)
2'''-CH <sub>3</sub>	27.96	1.28 (6H, s)
5-OH		13.35 (1H, s)



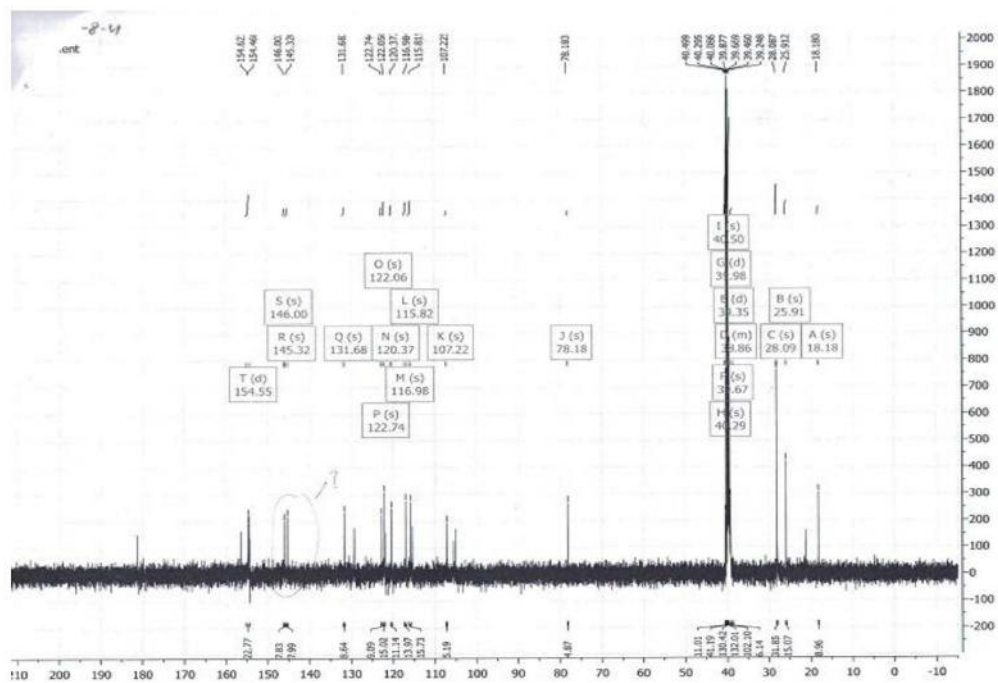
Сурет 37 – Помиферин (МАЕ-1-9-3) қосылысының НМВС корреляциясы

### 3.4.3 Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының құрылысын анықтау

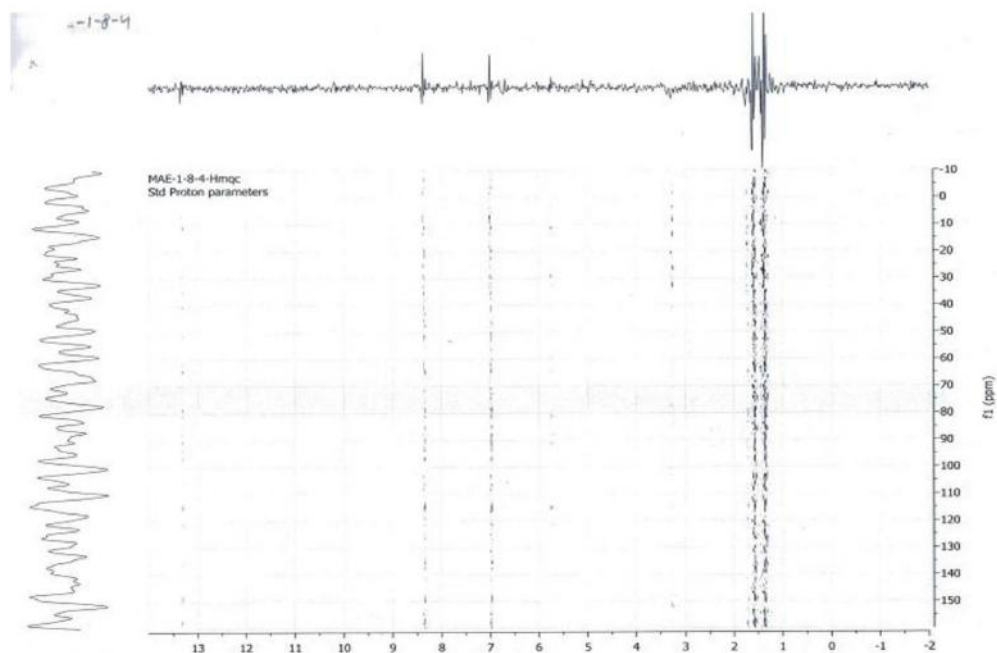
Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының құрылысын анықтау 38-41 суреттерде бейнеленген



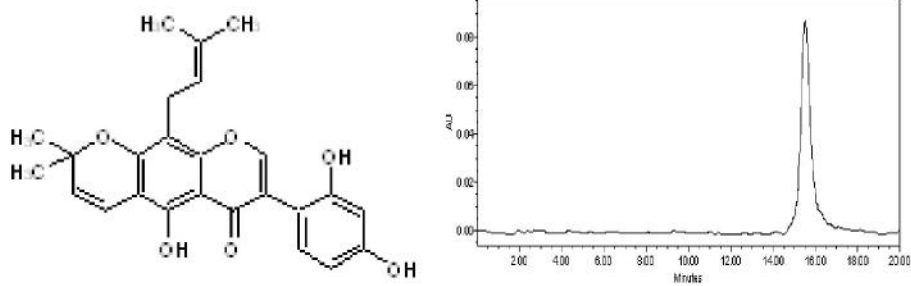
Сурет 38 – Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының ЯМР <sup>1</sup>H спектры



Сурет 39 – Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры



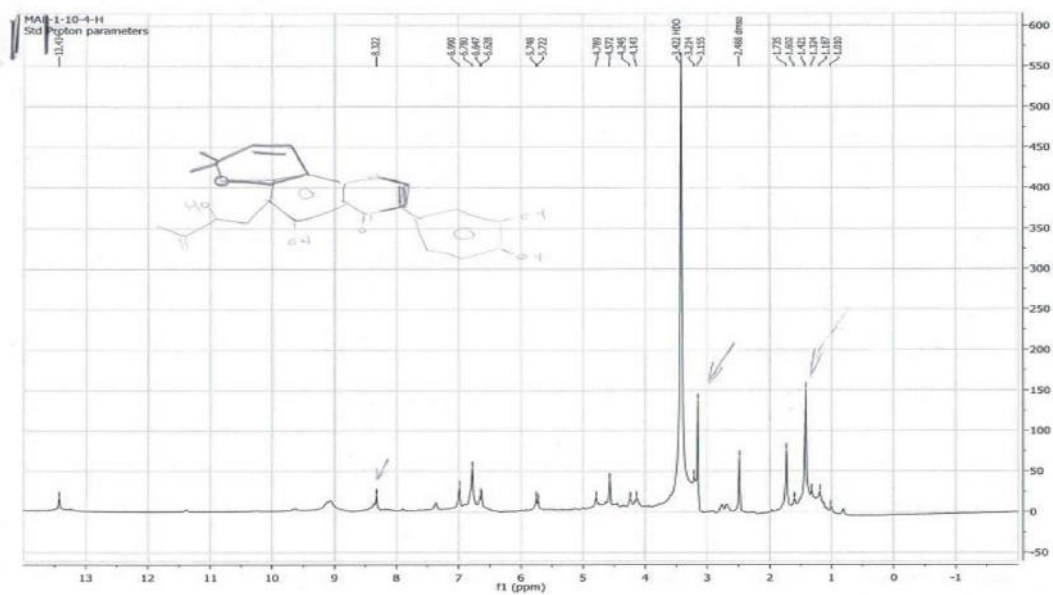
Сурет 40 – Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының ЯМР Hmqc спектры



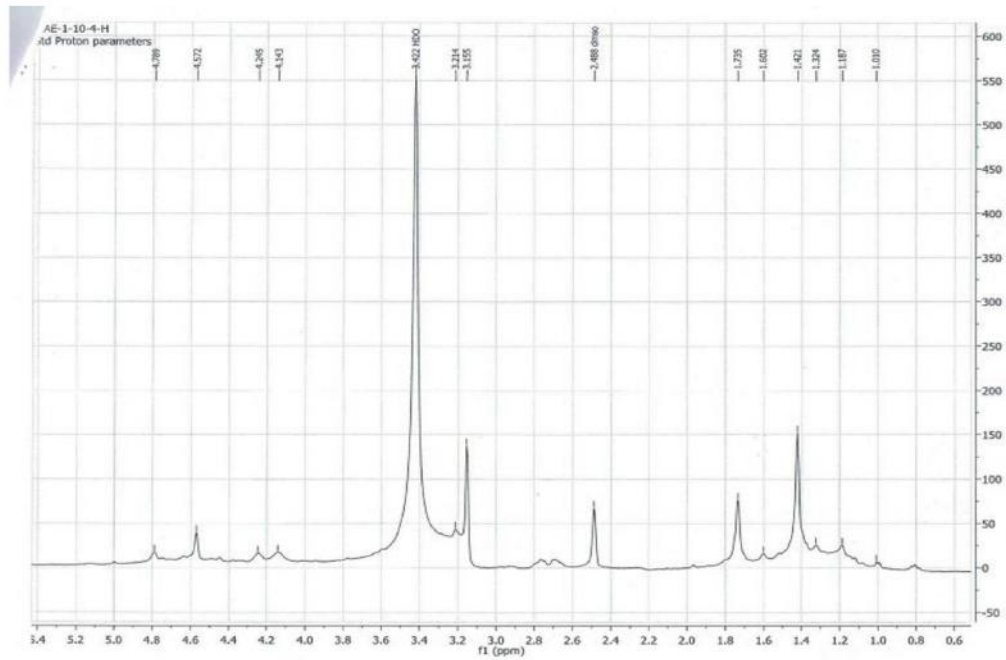
Сурет 41 – Аурикулатин (МАЕ-1-8-4) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

3.4.5 3' hydroxeuchrenone b9 (МАЕ-1-10-4) қосылысының құрылысын анықтау

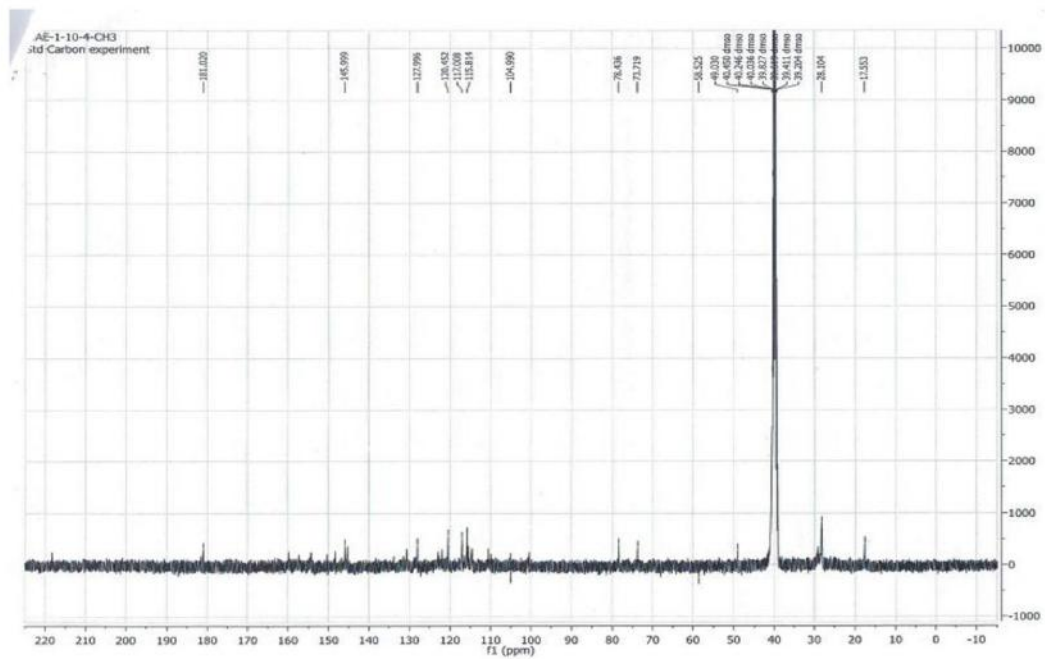
3' hydroxeuchrenone b9 (МАЕ-1-10-4) қосылысының құрылысын анықтау 42-46 суретер аралығында бейнеленген.



Сурет 42 – 3' hydroxeuchrenone b9 (МАЕ-1-10-4) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі

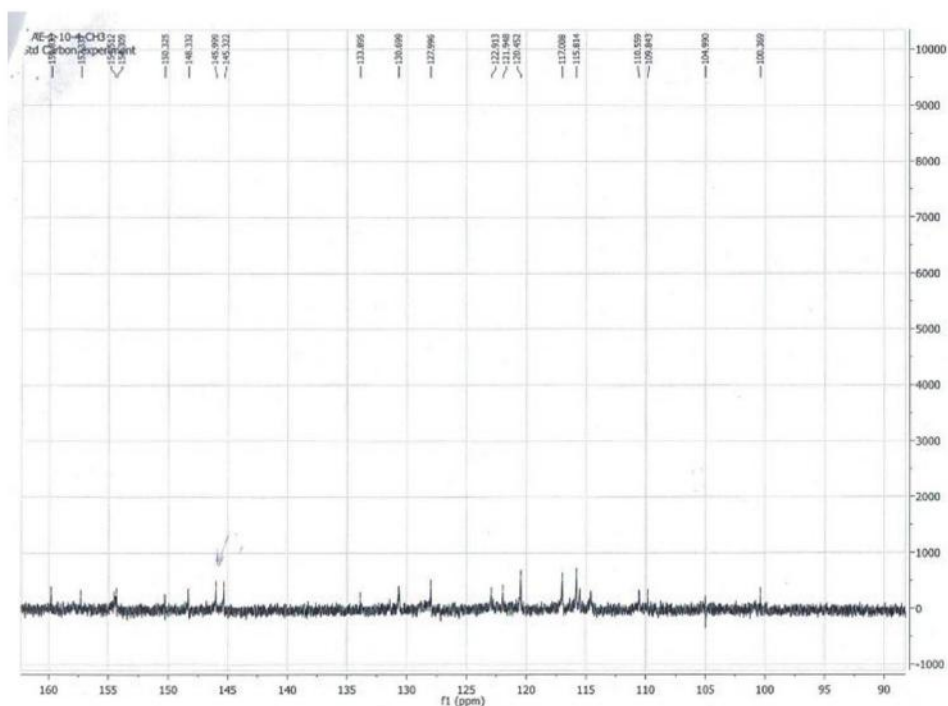


Сурет 43 – 3' hydroxyeuchrenone b9 (MAE-1-10-4) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектр кесіндісі

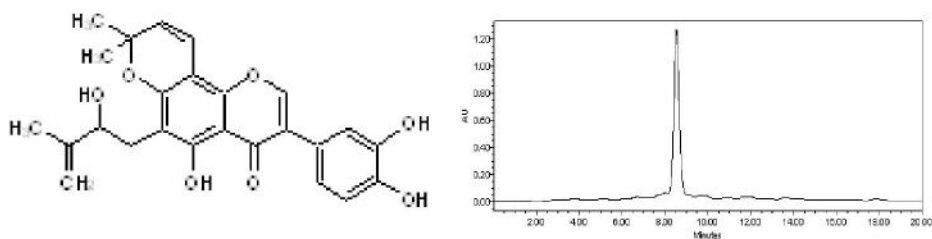


Сурет 44 – 3' hydroxyeuchrenone b9 (MAE-1-10-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі



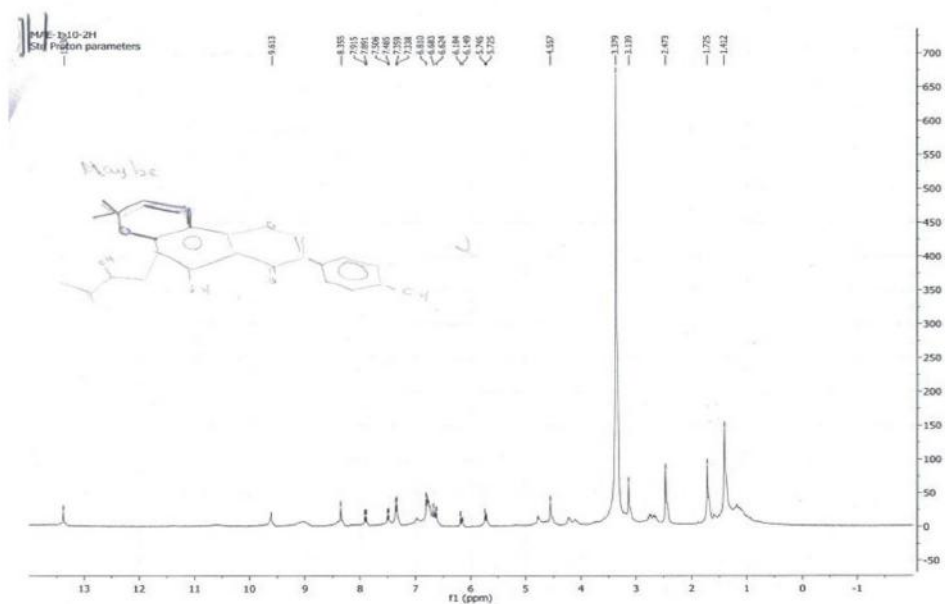


Сурет 45 – 3' hydroxyeuchrenone b9 (MAE-1-10-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр кесіндісі

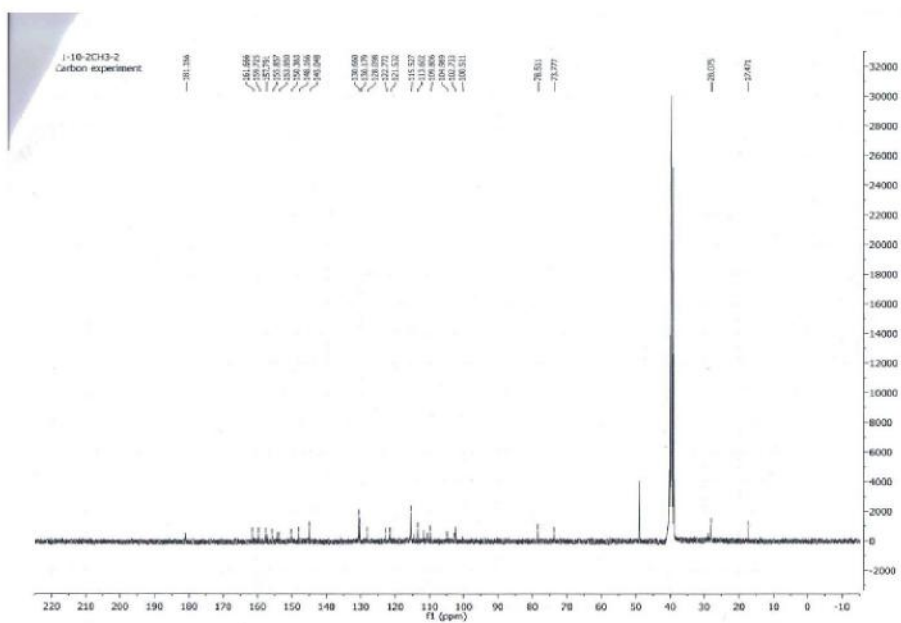


Сурет 46 – 3' hydroxyeuchrenone b9 (MAE-1-10-4) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

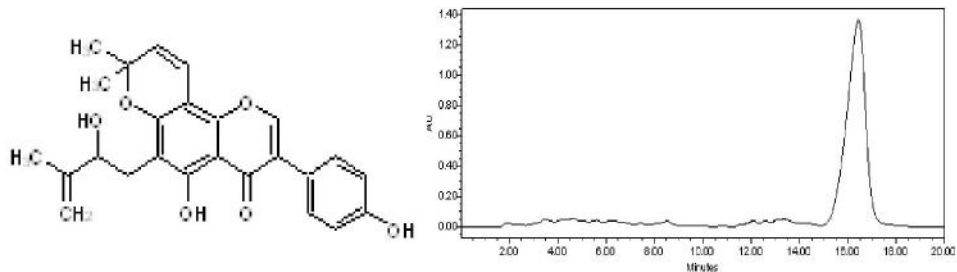
3.4.6 Euchrenone b9 (MAE-1-10-2) қосылысының құрылысын анықтау  
 Euchrenone b9 (MAE-1-10-2) қосылысының құрылысын анықтау 47-49 суреттерде бейнеленген.



Сурет 47 – Euchrenone b9 (MAE-1-10-2) қосылысының ЯМР <sup>1</sup>H спектрі



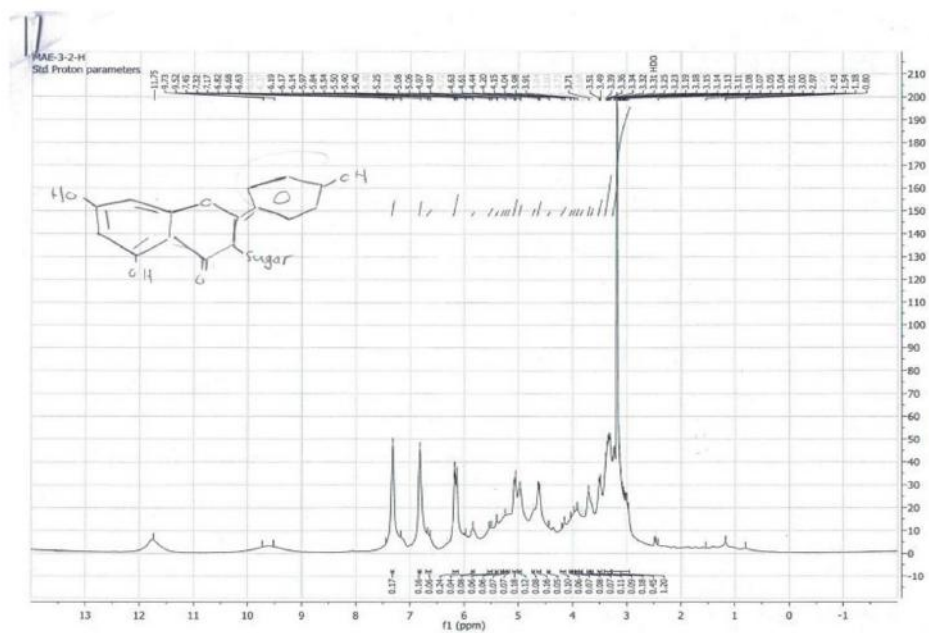
Сурет 48 – Euchrenone b9 (MAE-1-10-2) қосылысының ЯМР <sup>13</sup>C спектрі



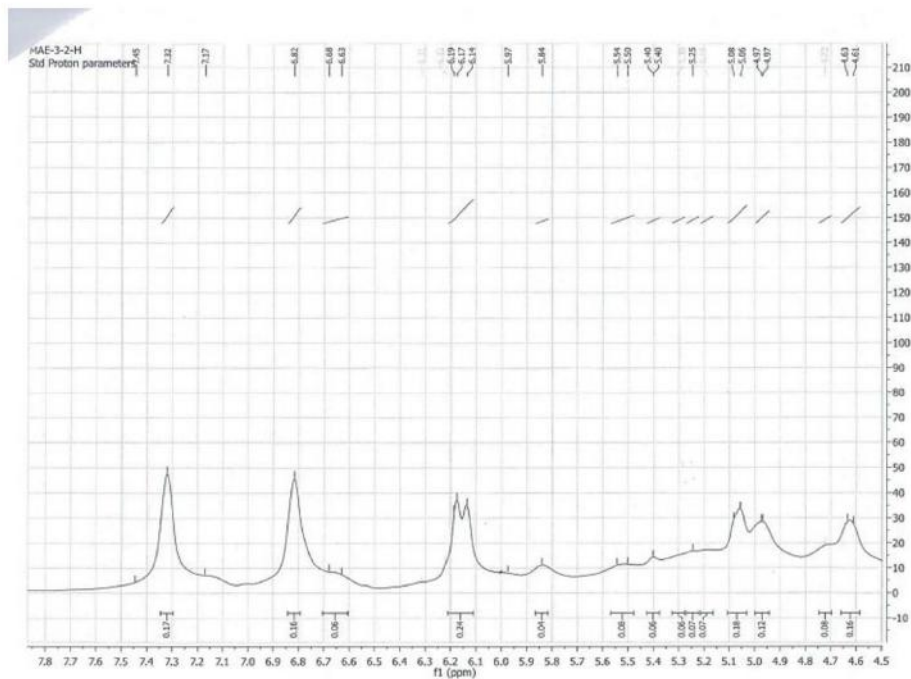
Сурет 49 – Eucrone b9 (MAE-1-10-2) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

3.4.7 Dihydrokaempferol 3- $\beta$ -D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының құрылысын анықтау

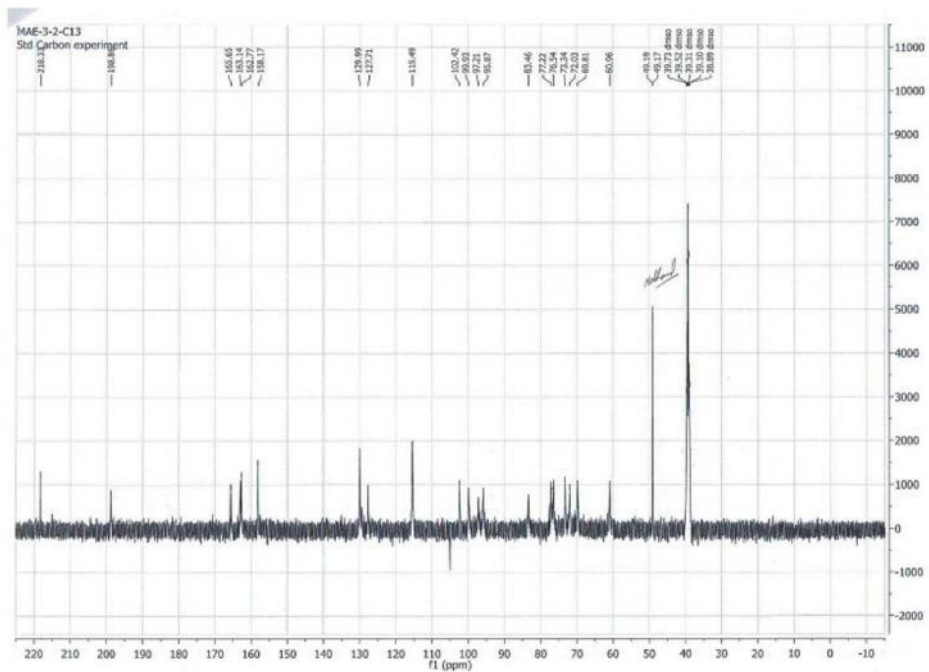
Dihydrokaempferol 3- $\beta$ -D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының құрылысын анықтау 50-54 суреттер аралығында бейнеленген.



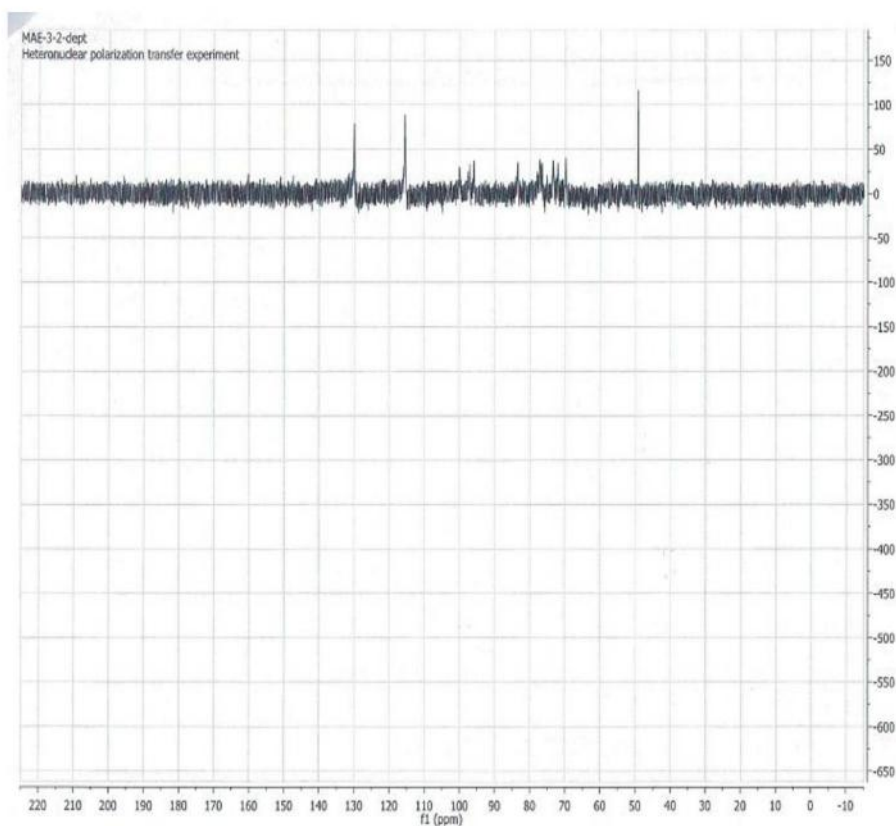
Сурет 50 – Dihydrokaempferol 3- $\beta$ -D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі



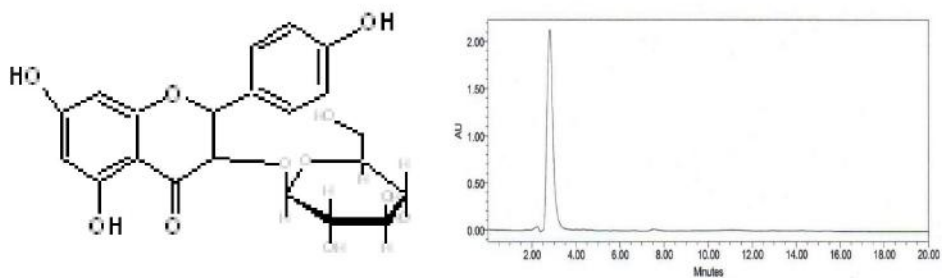
Сурет 51 – Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының ЯМР <sup>1</sup>H спектр кесіндісі



Сурет 52 – Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының ЯМР <sup>13</sup>C спектрі

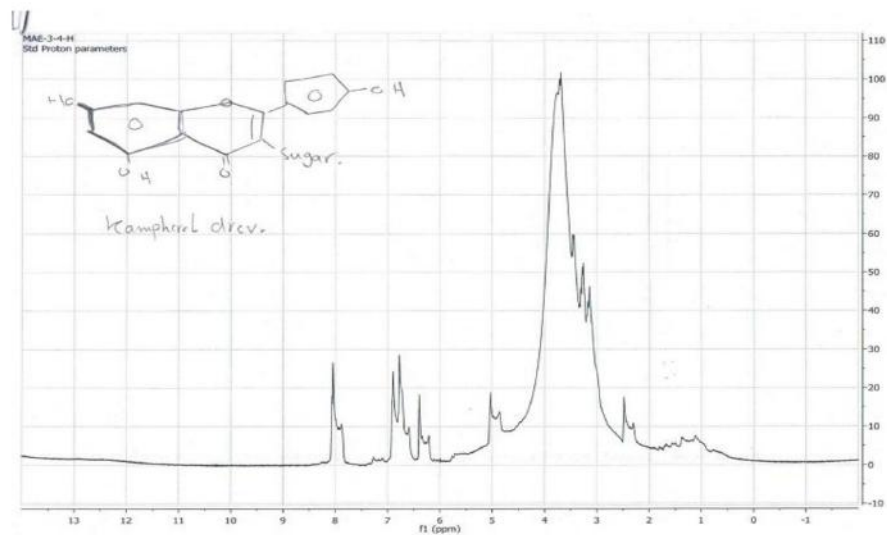


Сурет 53 – Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының ЯМР Dept спектрі

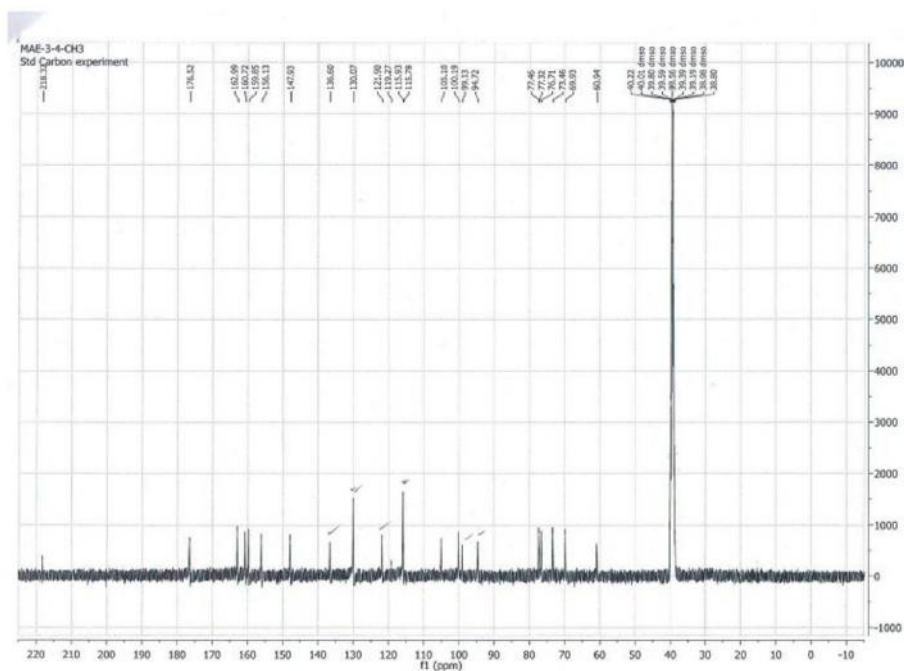


Сурет 54 – Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside (MAE-3-2) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

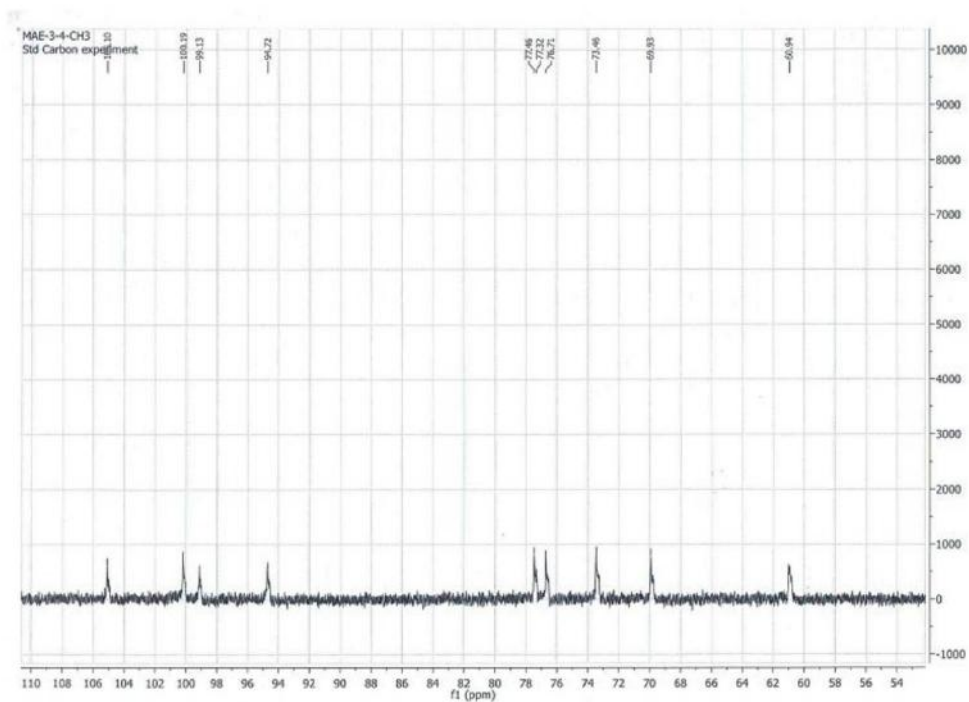
3.4.8 МАЕ-3-4 қосылысының құрылысын анықтау  
 Каempferol-3-O-β-D-glucopyranoside (МАЕ-3-4) қосылысының құрылысын  
 анықтау 55-58 суреттер аралығында бейнеленген.



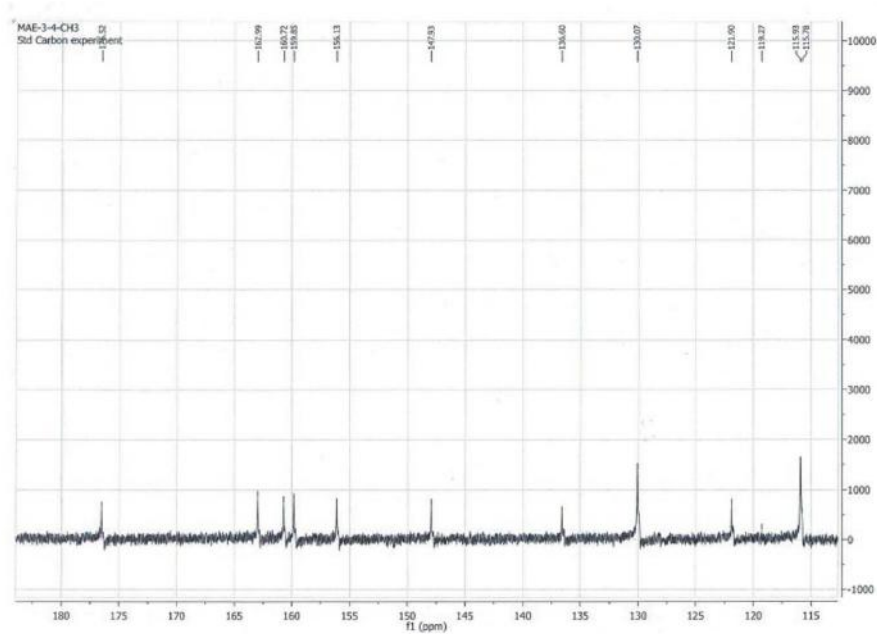
Сурет 55 – Каempferol-3-O-β-D-glucopyranoside (МАЕ-3-4) қосылысының  
 ЯМР <sup>1</sup>H спектрі



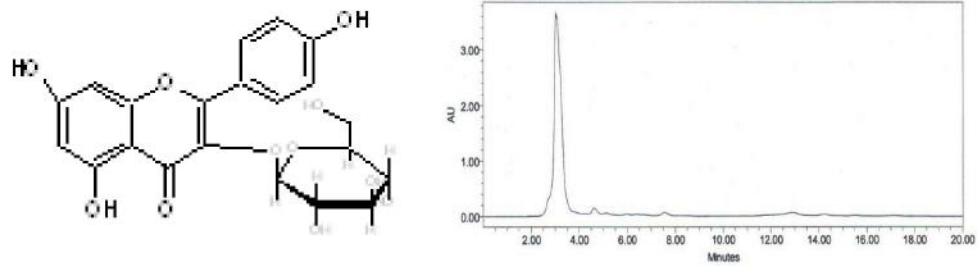
Сурет 56 – Каempferol-3-O-β-D-glucopyranoside (МАЕ-3-4) қосылысының  
 ЯМР <sup>13</sup>C спектрі



Сурет 57 – Каемпферол-3-О-β-D-глицоруранид (МАЕ-3-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрінің кесіндісі

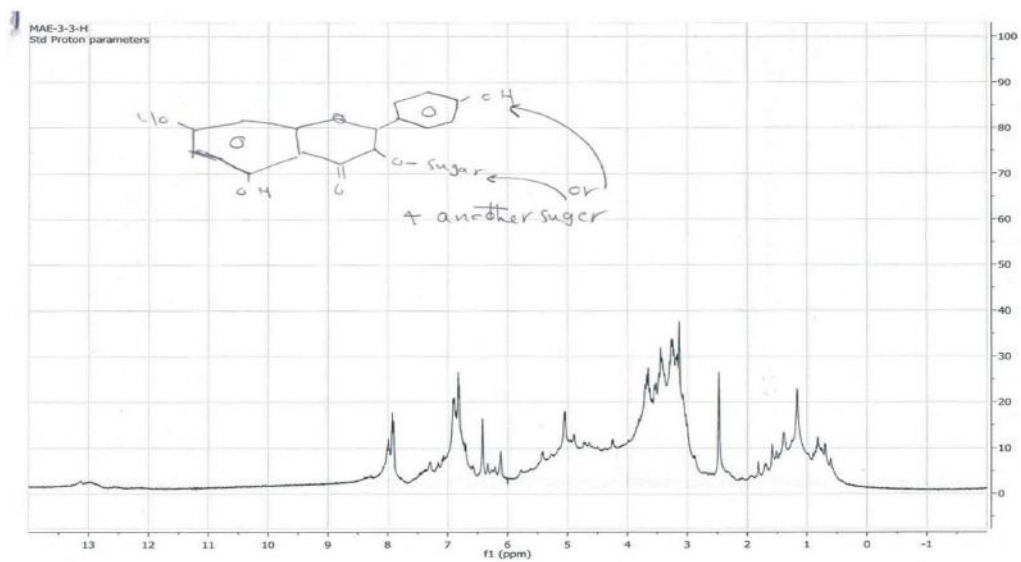


Сурет 58 – Каемпферол-3-О-β-D-глицоруранид (МАЕ-3-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрінің кесіндісі



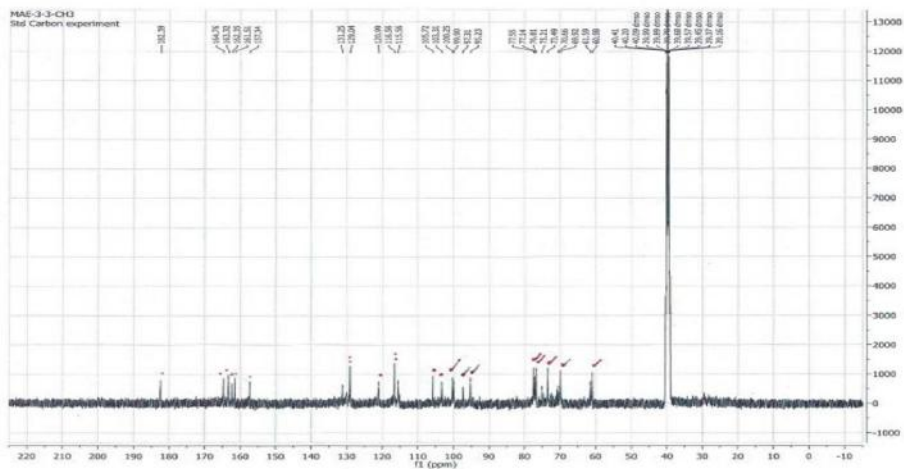
Сурет 59 – Kaempferol-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (MAE-3-4) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

3.4.9 MAE-3-3 қосылысының құрылысын анықтау  
 4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-3) қосылысының құрылысын анықтау 60-63 суреттер аралығында бейнеленген.

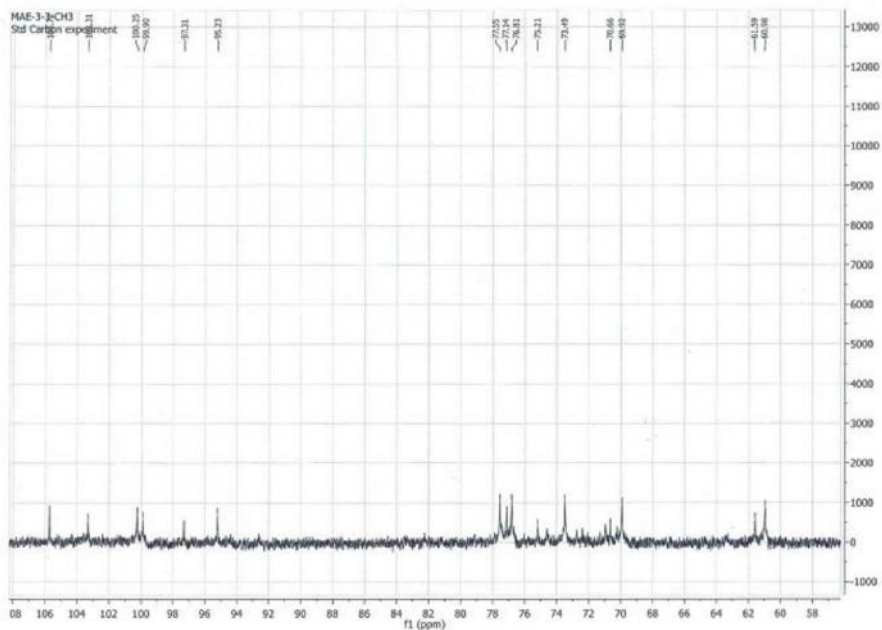


Сурет 60 – 4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-3) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі

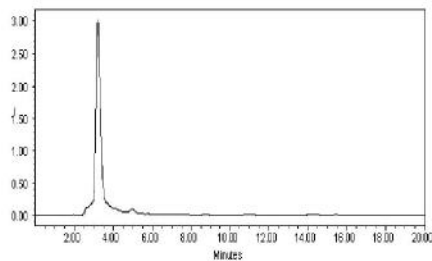
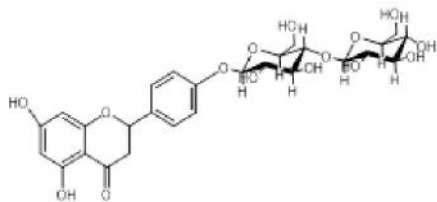




Сурет 61 – 4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyra-nosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-3) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі

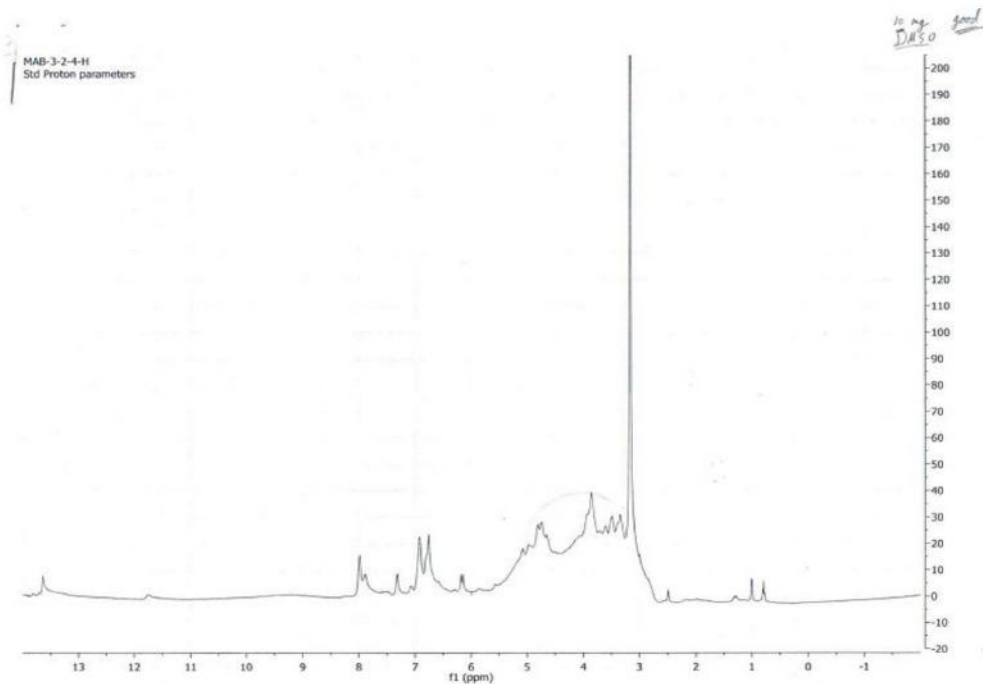


Сурет 62 – 4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyra-nosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-3) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр кесіндісі

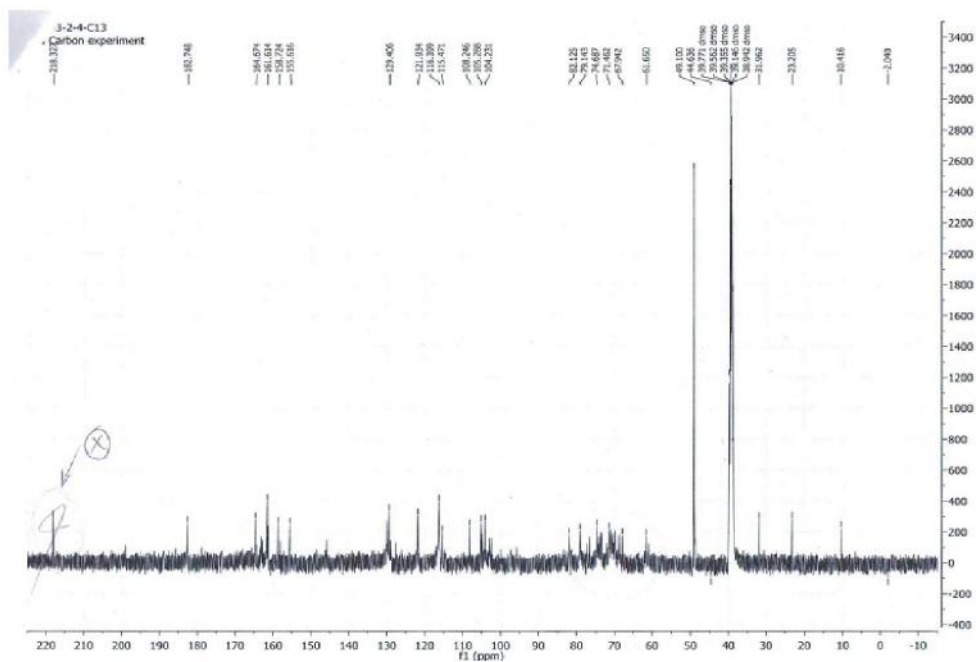


Сурет 63 – 4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-3) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

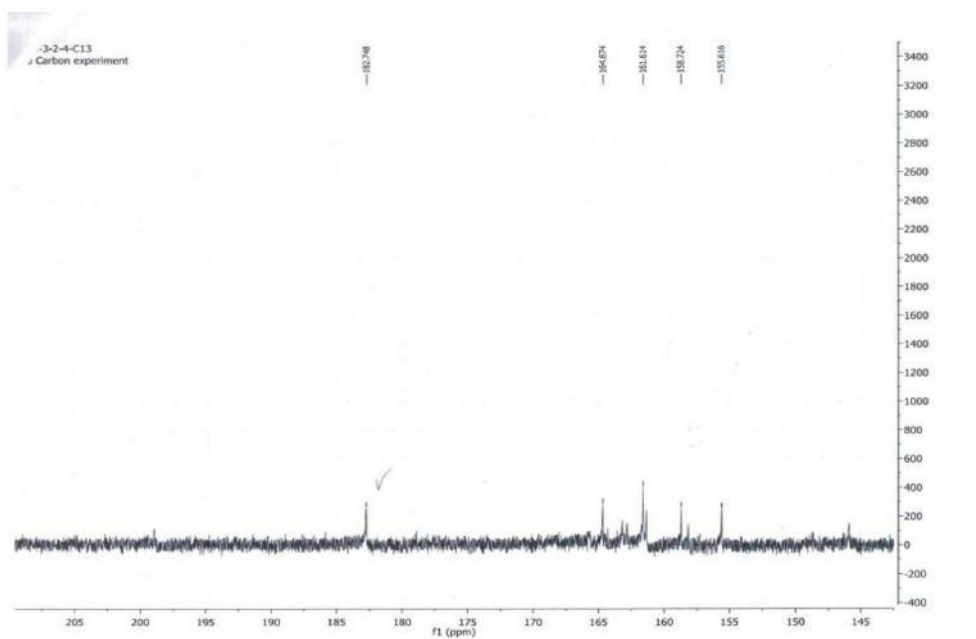
3.4.10 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (MAB-3-2-4) қосылысының құрылысын анықтау  
 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (MAB-3-2-4) қосылысының құрылысын анықтау 64-67 суреттер аралығында бейнеленген.



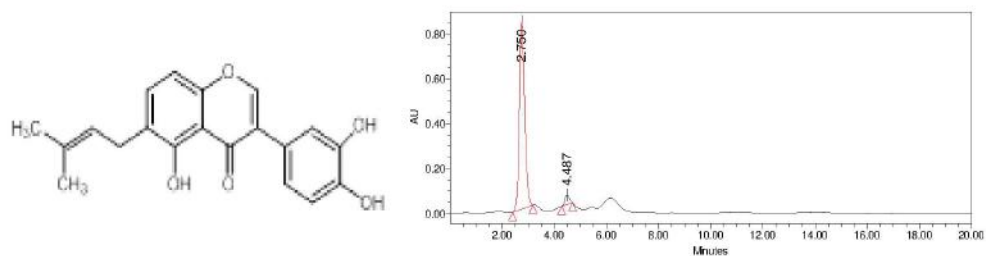
Сурет 64 – 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (MAB-3-2-4) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі



Сурет 65 – 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (MAB-3-2-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі



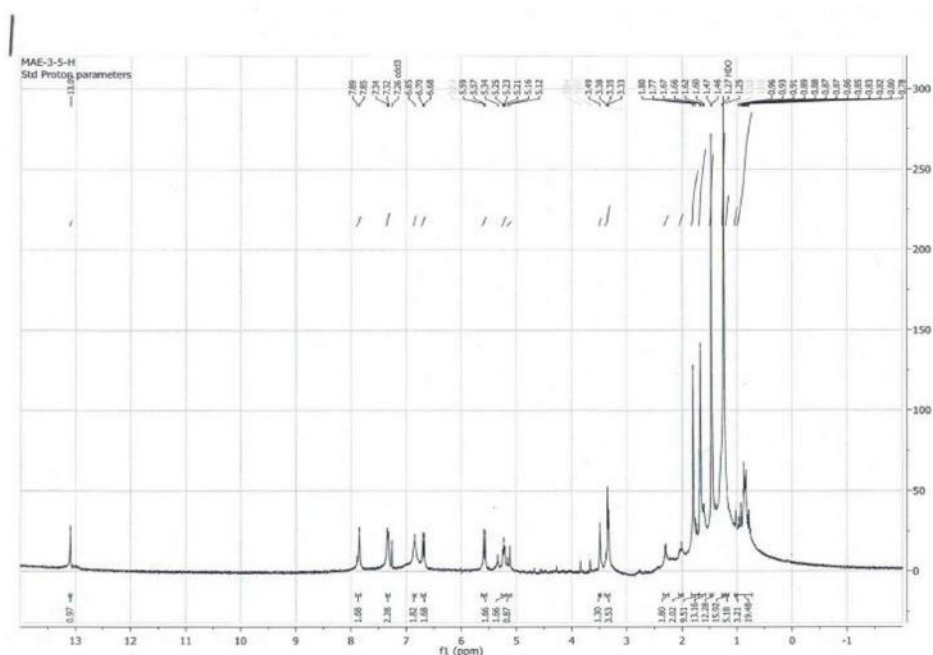
Сурет 66 – 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (MAB-3-2-4) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр кесіндісі



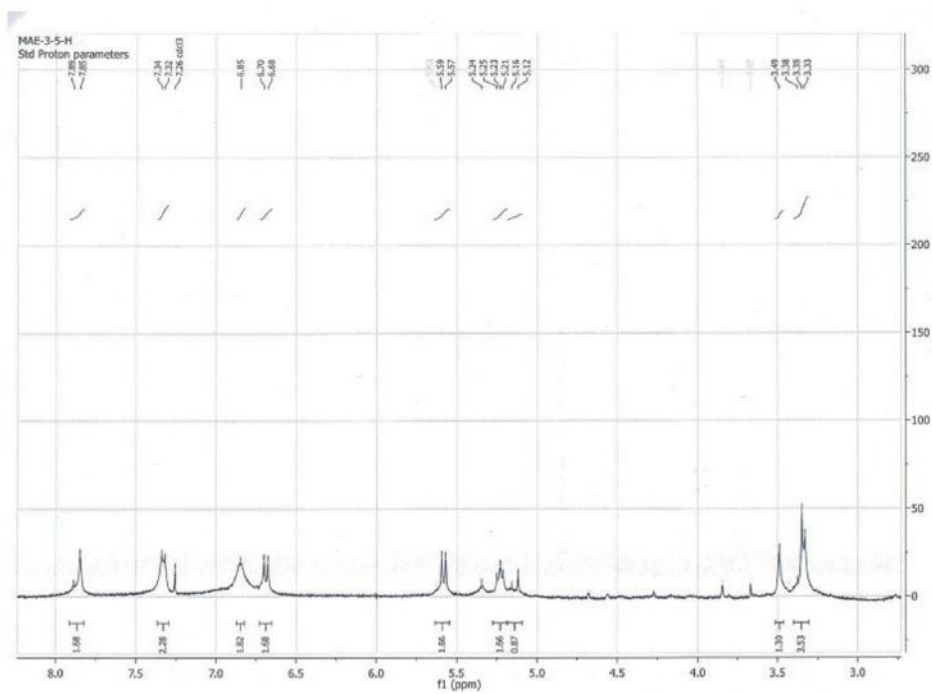
Сурет 67 – 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl) (МАВ-3-2-4) қосылысының құрылымдық формуласы

### 3.4.11 Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының құрылысын анықтау

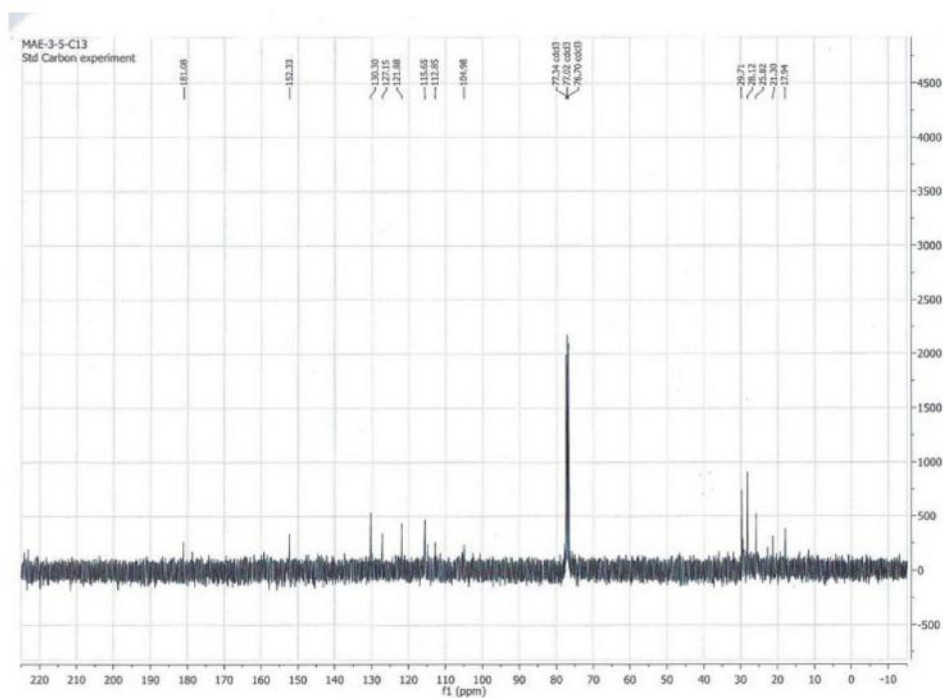
Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының құрылысын анықтау 68-72 суреттер аралығында бейнеленген.



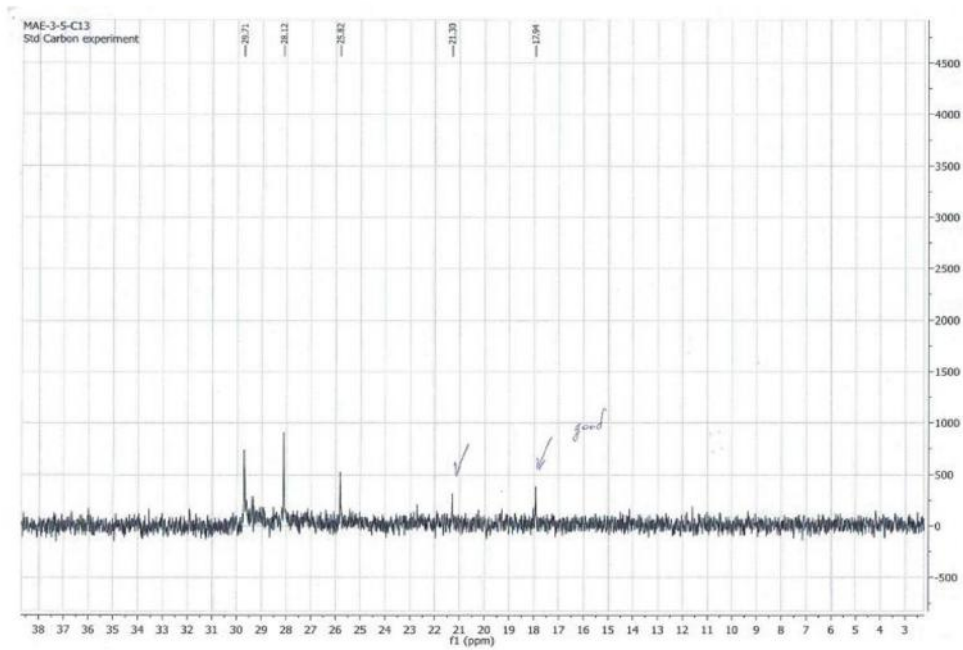
Сурет 68 – Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының ЯМР <sup>1</sup>H спектрі



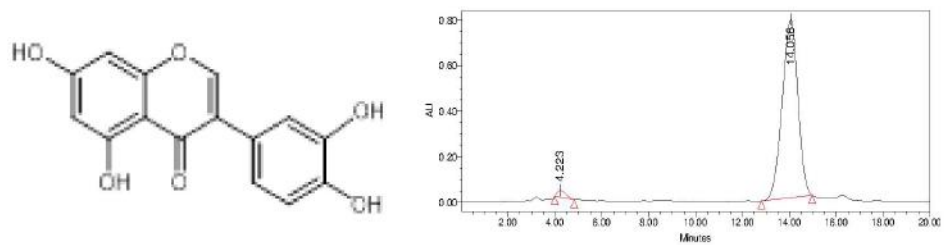
Сурет 69 – Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі кесіндісі



Сурет 70 – Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі

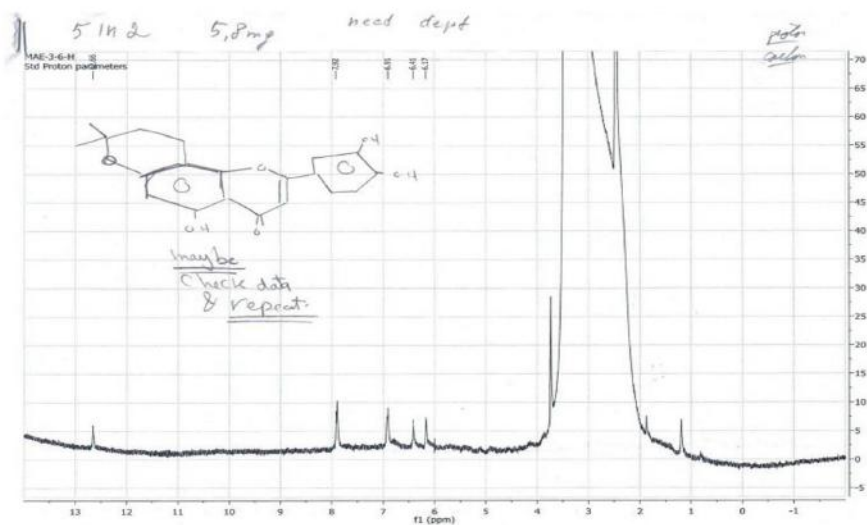


Сурет 71 – Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр кесіндісі

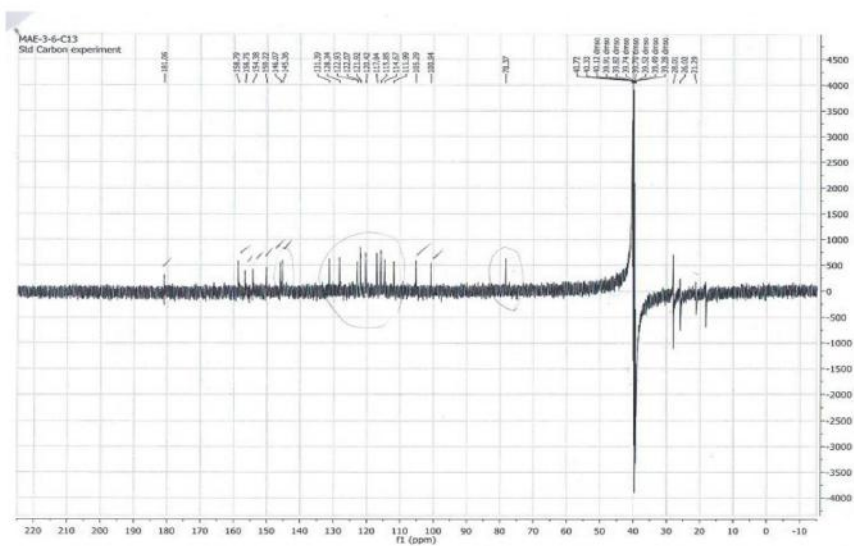


Сурет 72 – Оробол (МАЕ-3-5) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні

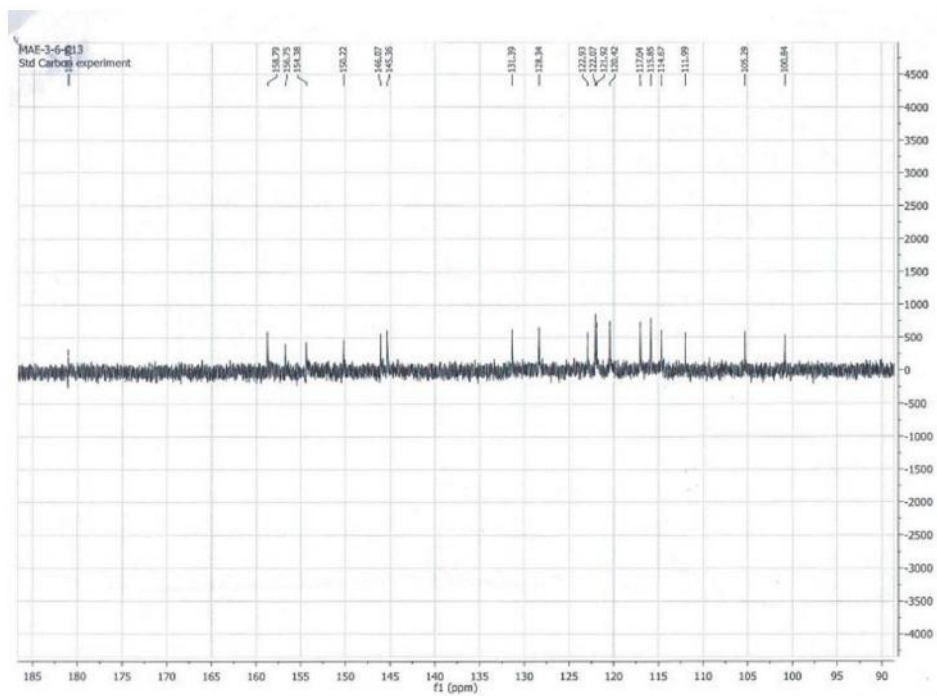
3.4.12 МАЕ-3-6 қосылысының құрылысын анықтау  
 2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (МАЕ-3-6) қосылысының құрылысын анықтау 73-76 суреттер аралығында бейнеленген.



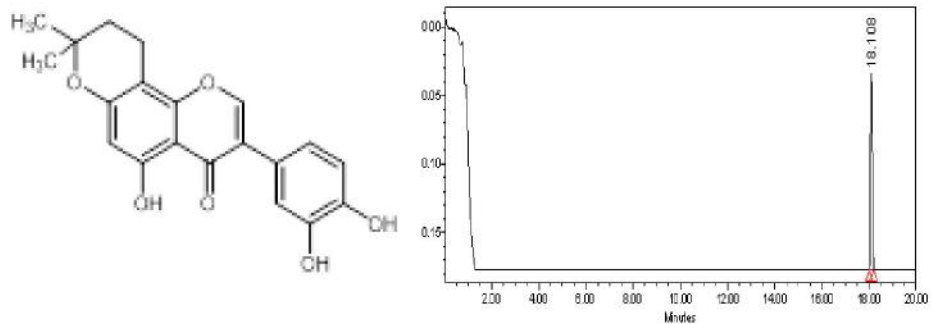
Сурет 73 – 2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-6) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі



Сурет 74 – 2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-6) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі



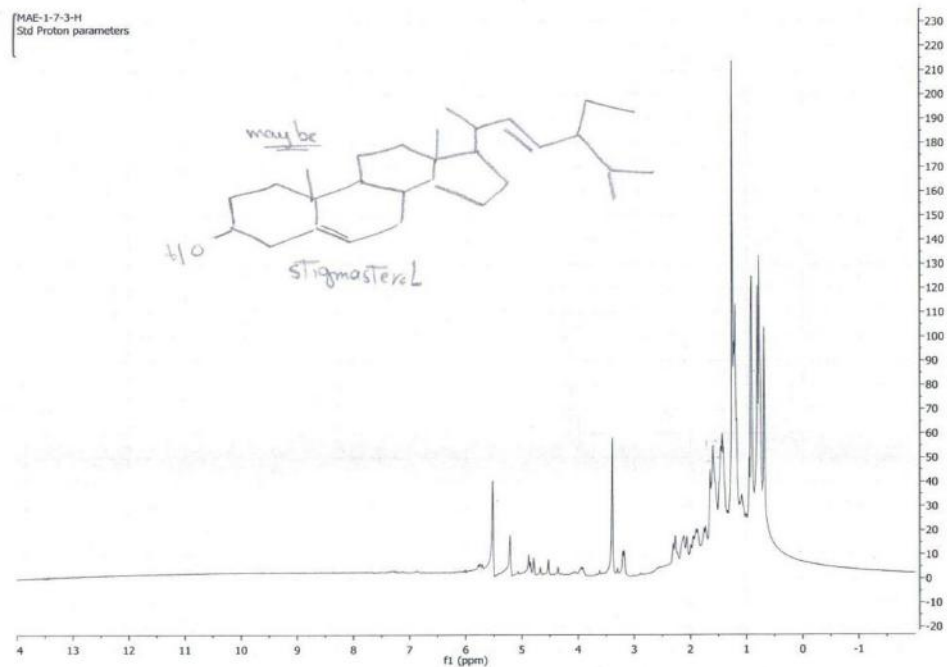
Сурет 75 – 2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-6) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр кесіндісі



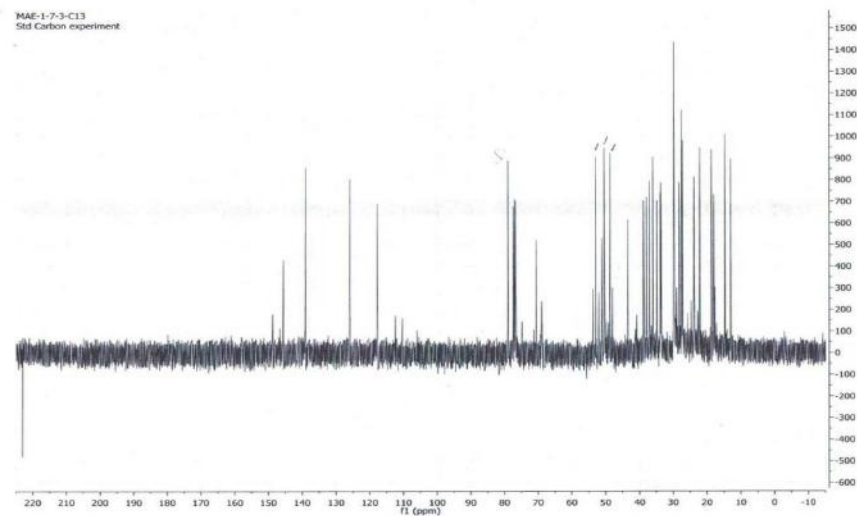
Сурет 76 - 2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy (MAE-3-6) қосылысының құрылымдық формуласы және ТЖСХ кескіні



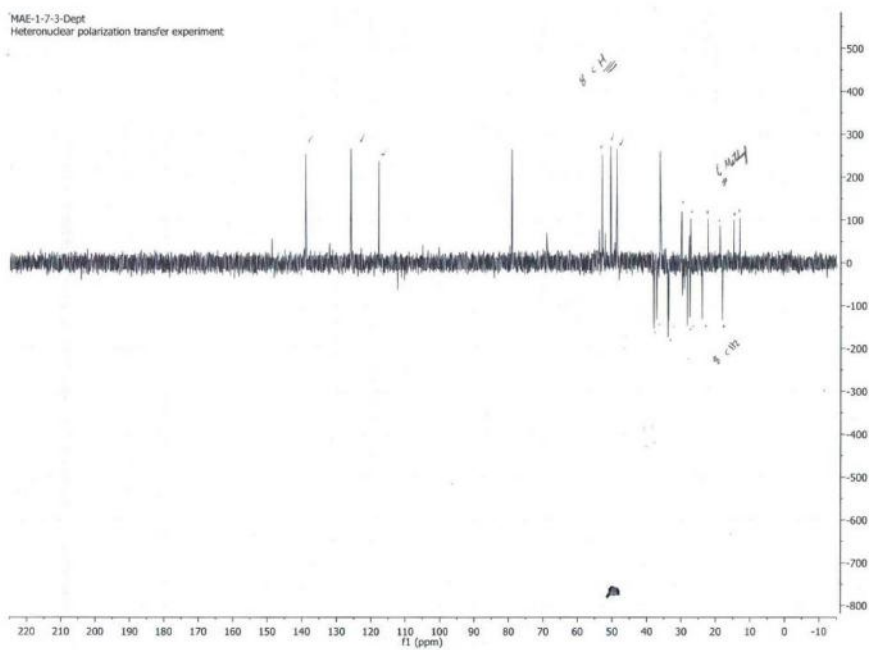
3.4.13 Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының құрылысын анықтау  
Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының құрылысын анықтау 77-81  
суреттер аралығында бейнеленген.



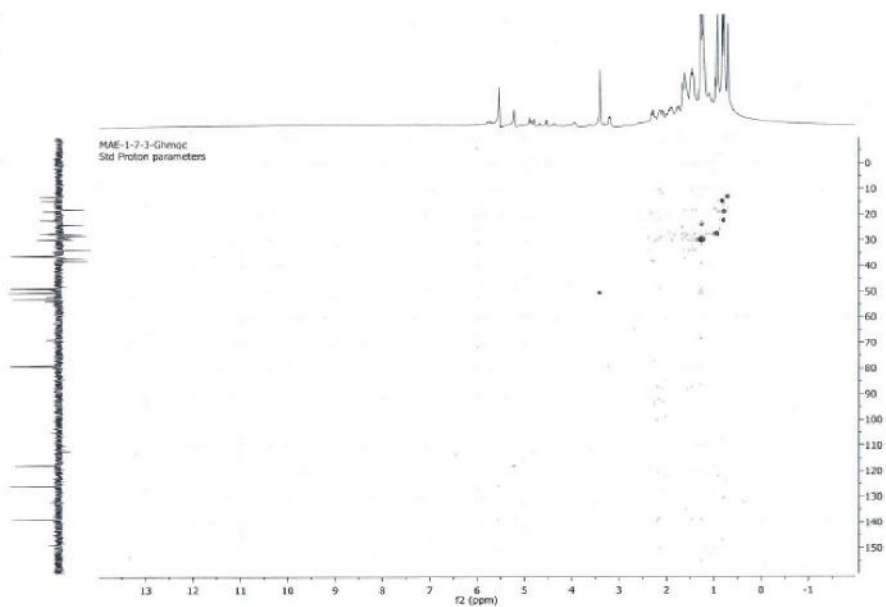
Сурет 77 – Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі



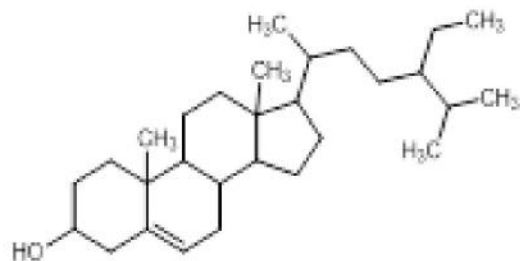
Сурет 78 – Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрі



Сурет 79 – Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының ЯМР Dept спектрі

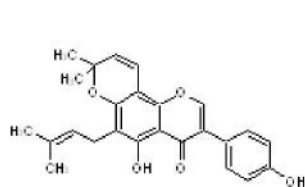


Сурет 80 – Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының ЯМР Ghmqs спектрі

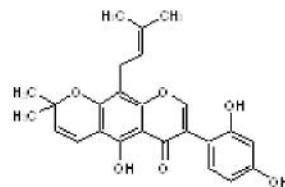


Сурет 81 – Stigmast-5-en-3-ol (MAE-1-7-3) қосылысының құрылымдық формуласы

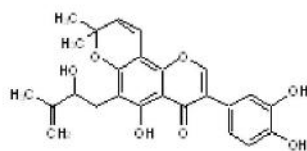
Бөлініп алған қосылыстарды қорыта келгенде,- төменде көрсетілген индивидуалды заттар бөлініп алынып, химиялық құрылымы анықталды:



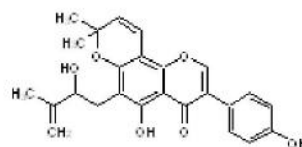
Осайин



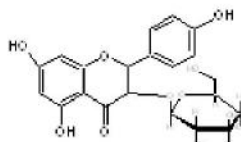
Аурикулатин



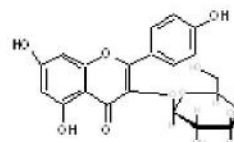
3' hydroxyeuchrenone b9



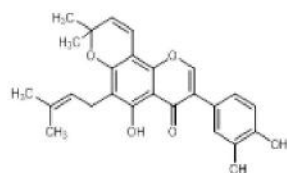
Euchrenone b9



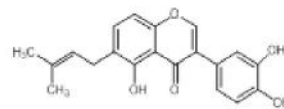
Dihydrokaempferol 3-β-D-glucopyranoside



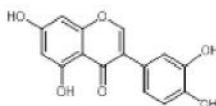
Kaempferol-3-O-β-D-glucopyranoside



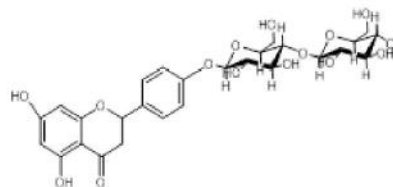
Помиферин



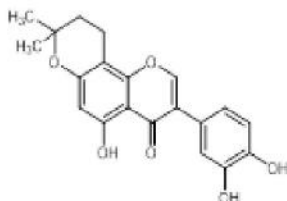
2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbutyl)



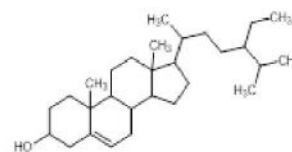
Оробол



4H-1-Benzopyran-4-one,2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy



2-[4-[[4-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]phenyl]-2,3-dihydro-5,7-dihydroxy



Stigmast-5-en-3-ol

Маклордің этилацетатты сығындысымен қатар бутанолды сығындысы да вакуум-сұйықтық хроматография мен бағаналы хроматография әдістері арқылы зерттелді, одан алынған фракциялар МАВ деп шифрланды.

Осындай бірнеше деңгейде маклор сығындыларын бөлу арқылы түбінде таза индивидуалды қосылыстар алынды. Олардың биологиялық белсенділігі алдыңғы деңгейдегі сығындылармен салыстырып зерттеу үшін бірден екіншілік антимикробтық сынаққа өткізілді.

### 3.5 Маклор жемісі сығындыларынан алынған фракциялар мен субфракциялардың антимикробтық қасиеті, екіншілік зерттеу

Маклордің біріншілік тестте көрсеткен белсендігі құрмындағы қай қосылысқа тәуелді екенін зерттеу барысында алынған сығынды фракциялары

мен олардан алынған субфракциялар, екіншілік антимикробтық зерттеу нәтижесінде біршама жақсы көрсеткіштер көрсетті. Ол мәліметтер төмендегі кестеде келтірілген (кесте 9).

Кесте 9 – мажлұр сығындыларының *in vitro* антибактериялық қасиеті, екіншілік зерттеу, IC<sub>50</sub> (мкг/мл)

Шифрі	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>methicillin-resistant S. aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
1	2	3	4	5	6
МАЕ-1-1	<b>9.53</b>	<b>5.06</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-1*	<b>9.16</b>	<b>&lt;0.8</b>	>20	>20	<b>19.79</b>
МАЕ-1-5-3	>20	<b>2.1</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-7	<b>6.28</b>	<b>3.46</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-12	<b>3.72</b>	<b>2.18</b>	>20	>20	<b>17.52</b>
МАЕ-1-5-15*	<b>&lt;0.8</b>	<b>&lt;0.8</b>	<b>&lt;0.8</b>	<b>9.98</b>	<b>2.34</b>
МАЕ-1-6-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-6-2	<b>8.85</b>	<b>7.49</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-7-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-7-3	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-7-4	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-8-3	>20	11.03	>20	>20	>20
МАЕ-1-8-4	>20	<b>8.87</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-9-1	<b>6.86</b>	<b>2.63</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-9-3	<b>3.48</b>	<b>2.09</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-10-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-10-4	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-2	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-3	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-4	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-5	>20	<b>4.68</b>	>20	>20	>20
МАЕ-10-2	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-2-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-2-2	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-3-2-1	>20	<b>14.34</b>	>20	>20	>20
МАВ-3-2-5	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-3-8	<b>8.41</b>	<b>16.86</b>	>20	>20	>20
МАВ-4-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-4-5	>20	>20	>20	>20	>20
Ципрофлоксацин	0.13	0.11	0.01	0.11	0.5

Жоғарыдағы кестеден маклюр жемісінің этилацетатты фракцияның бутанолды фракцияға қарағанда белсендігі жоғары екені көрінеді. Қосылыстардың көбісі *methicillin-resistant S. aureus* бактериясына қарсы жойқын қасиет көрсеткен. МАЕ-1 фракциясының субфракциялары басқаларға қарағанда белсендірек екені анықталды. Бутанолды фракциялар негізінен *methicillin-resistant S. aureus* бактериясына қарсы әсер көрсетті. Ал этилацетатты фракция *methicillin-resistant S. aureus* бактериясымен қатар *Staphylococcus aureus* микроағзасына қарсы жақсы әсер көрсеткен. Сығындылар арасында ең белсендісі МАЕ-1-5-15 болды, оның *Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant S. aureus* және *Escherichia coli* бактерияларына әсері өте жоғары болып, тіптен  $IC_{50}$  мәнін есептеуге екіншілік тест сезімталдығы жеткіліксіз болды. Сондықтан екіншілік тестте  $IC_{50}$  мәні 0.8 мкг/мл төмен болған фракциялар үшіншілік антибактериялық зерттеуге берілді. МАЕ-1-5-15 субфракциясы осайин қосылысы, ал МАЕ-1-9-1 және МАЕ-1-9-3 субфракциялары помиферин қосылысы екенін ескерсек, этилацетатты сығындының биологиялық белсендігі негізінен құрамындағы фенолды қосылыстарға байланысты екенін ұйғаруға болады. Себебі осайин мен помиферин құрылыстары бір-біріне жақын изофлавоноидтар. Аталмыш изофлавоноидтардың антиоксиданттық қасиетіне байланысты медицина тұрғысынан үлкен қызығушылыққа екенін ескерсек, осы зерттеудің маңызы арта түседі, себебі жұмыста 4 кг жемістен 140 мг таза осайин және 395 мг таза помиферин алынды. Бұндай нәтиже, әдеби көздерге қарағанда, бұрын-соңды алынған емес [148]. Көңіл аударма кететін жайт, МАЕ-1-5-15 субфракциясы кең спектрде антибактериялық әсер көрсетіп,  $IC_{50}$  мәні бойынша, белгілі антибиотик, ципрофлоксацинға шамалас келді.

Кесте 10 – Маклюр сығындыларының *in vitro* фунгицидтік қасиеті, екіншілік зерттеу,  $IC_{50}$  (мкг/мл)

Шифрі	C. albicans $IC_{50}$	C. glabrata $IC_{50}$	C. krusei $IC_{50}$	A. fumigatus $IC_{50}$	C. neoformans $IC_{50}$
1	2	3	4	5	6
МАЕ-1-1	>20	<b>17.52</b>	>20	>20	<b>12.37</b>
МАЕ-1-5-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-3	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-7	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-12	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-5-15	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-6-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-6-2	>20	<b>6.11</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-7-1	>20	>20	>20	>20	<b>1.7</b>
МАЕ-1-7-3	>20	>20	>20	>20	>20

## 10 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6
МАЕ-1-7-4	>20	<b>13.87</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-8-3	>20	>20	>20	>20	<b>3.03</b>
МАЕ-1-8-4	>20	>20	>20	>20	<b>1.29</b>
МАЕ-1-9-1*	>20	<b>5.69</b>	<b>5.04</b>	>20	<b>&lt;0.8</b>
МАЕ-1-9-3*	>20	>20	>20	>20	<b>&lt;0.8</b>
МАЕ-1-10-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-10-4	>20	<b>5.71</b>	>20	>20	>20
МАЕ-3-2	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-3	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-4	>20	>20	>20	>20	>20
МАЕ-3-5	>20	<b>9.31</b>	>20	>20	>20
МАЕ-10-2	>20	<b>1.06</b>	<b>9.24</b>	>20	>20
МАВ-2-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-2-2	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-3-2-1	>20	<b>4.92</b>	>20	>20	<b>4.98</b>
МАВ-3-2-5	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-3-8	>20	<b>9.83</b>	>20	>20	<b>4.63</b>
МАВ-4-1	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-4-5	>20	>20	>20	>20	>20
Стандарт сынама АМФБ	0.2	0.16	0.43	0.18	1.06

Сығындылардың фунгицидтік қасиетін анықтау нәтижесінде (кесте 10), фракциялардың негізінен *Candida glabrata* және *Cryptococcus neformans* саңырауқұлақтарына қатысты әсер ететіні байқалды. *C. krusei* қатысты тек МАЕ-1-9-1 және МАЕ-10-2 субфракциялары ғана әсер көрсетті. Ал *Candida albicans* пен *Aspergillus fumigatus* микроағзаларының өсіміне маклор сығындылары әсер көрсеткен жоқ. Бутанолды сығындылардан тек МАВ-3-2-1 және МАВ-3-8 фракциялары ғана фунгицидтік қасет көрсетті. Этанолды сығындылардан *Candida glabrata* қатысты,  $IC_{50}$  мәні 1.06 мкг/мл тең, ең жоғарғы белсенділікті МАЕ-10-2 субфракциясы көрсетті. *Candida Crusei* саңырауқұлағына этилацетат сығындысының МАЕ-1-9-1 және МАЕ-10-2 субфракциялары әсер көрсетті, олардың  $IC_{50}$  мәндері сәйкесінше 5.04 және 9.24 мкг/мл болды. МАЕ-1-9-1 және МАЕ-1-9-3 фракциялары *Cryptococcus neformans* саңырауқұлағына қатысты өте жоғары белсенділік көрсетті. Олардың аталмыш бактерияға қатысты  $IC_{50}$  ( $<0.8$ ) мәні тіптен, қолданыстағы антибиотик, амфотерицин-В мәнінен (1.06) де аз болды, яғни бұл қосылыстар антибиотиктен де белсендірек болды [149].

Сонымен, екіншілік антимикробтық зерттеуге маклор сығындыларының 29 фракциясы мен субфракциялары берілді, нәтижесінде, бастапқы биологиялық белсенділіктің бірнеше қосылыстардың бірлесіп синергетикалық

әсер көсеткендігі немесе сығындылардың биологиялық қасиеті құрамындағы нақты бір қосылысқа байланысты екені анықталды.

### 3.6 Маклюр жемісі сығындыларынан алынған фракциялар мен субфракциялардың антимикробтық қасиеті, үшіншілік зерттеу

Үшіншілік антимикробтық зерттеуге тек екіншілік зерттеуде өте жоғары белсенділік көрсеткен сығындылар ғана алынды, оның нәтижесі төмендегі кестеде келтірілген (кесте 11).

Кесте 11 – маклюр сығындыларының *in vitro* антибактериялық қасиеті, үшіншілік зерттеу, IC<sub>90</sub> (мкг/мл)

Шифрі	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>methicillin-resistant S. aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
МАЕ-1-1	<b>11,13</b>	>20	>20	>20	>20
МАЕ-1-6-2	>20	<b>3,93</b>	>20	>20	>20
МАЕ-1-10-4	>20	>20	>20	>20	>20
МАВ-3-2-1	>20	14,98	>20	>20	>20
МАЕ-3-5	>20	7,34	>20	>20	>20
МАВ-3-8	>20	14,88	>20	>20	>20
МАЕ-10-2	>20	>20	>20	>20	>20

Бұл сынақта (кесте 11) сығындылар негізінен *methicillin-resistant S. Aureus* бактериясына қарсы жақсы әсер көрсетті.

Үшіншілік саңырауқұлақтарға қарсы зерттеуге барлық белсенділігі жақсы қосылыстар жіберілді, келесі кестеде солардың кейбіреулерінің IC<sub>50</sub> мәндері тізімделген.

Кесте 12 – маклюр сығындыларының *in vitro* антибактериялық қасиеті, үшіншілік зерттеу, IC<sub>50</sub> (мкг/мл)

Шифрі	<i>C. albicans</i> IC <sub>50</sub>	<i>C. glabrata</i> IC <sub>50</sub>	<i>C. krusei</i> IC <sub>50</sub>	<i>A. fumigatus</i> IC <sub>50</sub>	<i>C. neoformans</i> IC <sub>50</sub>
МАЕ-1-1	>20	14,26	>20	>20	3,14
МАЕ-1-6-2	>20	14,19	>20	>20	>20
МАЕ-1-10-4	>20	10,82	>20	>20	19,3
МАВ-3-2-1	>20	11,48	>20	>20	5,77
МАЕ-3-5	>20	14,23	>20	>20	>20
МАВ-3-8	>20	>20	>20	>20	3,28
МАЕ-10-2	>20	5,5	>20	>20	>20



Бұл фунгицидтік зерттеу (кесте 12) нәтижесінен сығындылардың негізінен *Candida glabrata* және *Cryptococcus neoformans* саңырауқұлақтарына қарсы әсер ететіндігі байқалды. МАВ-3-8 фракциясының *Cryptococcus neoformans* саңырауқұлағына қатысты  $IC_{50}$  мәні үшіншілік тестте төменірек болды.

Микробтарға қарсы үш деңгейдегі зерттеулерді нәтижелегенде, маклюрдың этилацетатты сығындысы мен фракцияларының белсендігі бутанолды сығындылар белсенділігінен артық екені мәлім болды. Бактериялар мен саңырауқұлақтарға ең жойқын әсер еткен сығындылар МАЕ-1-5-15 және МАЕ-1-9-3 болды, спектроскопиялық зерттеу нәтижесінен олардың сәйкесінше, осайин және помиферин екені анықталды. Маклюр жемісінен осы изофлавоноидтардың көп мөлшерін бөліп алу жұмыстары отандық және шетелдік әдебиеттерде кездеспейді, сондықтан бұл мәліметтер технологиялық тұрғыдан өте маңызды.

### 3.7 Маклюр сығындыларының антималяриялық қасиеті және цитотоксикалығы

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы мәліметтеріне сәйкес, жыл сайын әлемде малярияға 350—500 миллион адам шалдығады және солардың 1,3-3 миллионы өлімге әкеледі [150-162]. Сондықтан, жақсы нәтижелер алынады деген үмітпен, маклюр жемісінің сығындылары малярия қоздырғыштарына қарсы зерттелді.

Маклюр жемісінің алғашқы сығындылары зерттеу тәртібі бойынша біріншілік антималяриялық зерттеуге тапсырылды. Онда бұл сығындылардың хлорохин сезімтал (D6) және хлорохин тұрақты (W2) *P. falciparum* (тропикалық) штаммдардың өсімін тежеу қабілеті *in vitro* зерттелді. Кейін біріншілік тестте тежеу пайызы 50-ден асқан сығындылар екіншілік зерттеуге берілді. Онда олардың антималяриялық қабілетімен қоса, *Vero* жасушаларына қатысты (маймыл бүйрегінің фибробласттары) цитотоксикалық әсері анықталды. Бұл зерттеу сығындылардың улылығын анықтау мақсатында жүргізілді.

Алдымен, маклюр сығындыларының антималяриялық қасиеті бар-жоқтығын тексеру үшін, бутанолды, метанолды, этилацетатты және аса критикалық жағдайда алынған сығындылар біріншілік зерттеуге тапсырылды, оның нәтижесі төмендегі кестеде келтірілген.

Кесте 13 – Сығындылардың *in vitro* антималяриялық қасиеті, біріншілік зерттеу, тежеу пайызы

Сығынды шифрі	<i>P. falciparum</i> D6, өсімін тежеу пайызы
M-P-S	48%
M-P-M	63%
M-P-E	0%
M-P-B	11%

Жоғарыдағы кестеден (кесте 13) малярия қоздырғыштарына қарсы маклор жемісінің метанолды сығындысының әсері жоғары екені байқалады. Ал, антимикробтық қасиеті жоғары болған этилацетатты сығынды малярия қоздырғыштарына мүлдем әсер еткен жоқ.

Маклордің этилацетатты сығындыларының фракциялары алынған соң антималяриялық зерттеуге тапсырылды. Солардың арасынан бірнеше субфракцияның орташа антималяриялық қасиет көрсететіні анықталды, ол мәліметтер төмендегі кестеде келтірілген (кесте 14).

Кесте 14 – Сығындылардың *in vitro* антималяриялық қасиеті мен цитотоксикалығы, екіншілік зерттеу, IC<sub>50</sub>

Зат шифрі	<i>P falciparum</i> D6 IC <sub>50</sub> µg/mL	<i>P falciparum</i> D6 SI	<i>P falciparum</i> W2 IC <sub>50</sub> µg/mL	<i>P falciparum</i> W2 SI	VERO IC <sub>50</sub> µg/mL
МАЕ-1-8-3	>4760	1	>4760	1	>4760
МАЕ-1-8-4	3548,6	>1.3	2956,2	>1.6	>4.76
МАЕ-1-9-1	3459,2	>1.4	2540,6	>1.9	>4.76
МАЕ-1-9-3	2319,1	>2.1	1146,3	>4.2	>4.76

Зерттеу нәтижесін қорытындыласақ (кесте 14), маклор жемісінің сығындылары негізінен малярия қоздырғыштарына орташа әсер көрсетті. Бірақ, атап кететін жай, ешбір сығынды немесе оның фракциялары шимпанзе бүйрегінен алынған *Vero* жасушаларына улылық көрсеткен жоқ. Бұл сығындылар адам тағам ретінде қолданатын маклордің жемісінен алынғандығын ескерсек, олардың улы болмауы заңды.

### 3.8 Маклор сығындыларының антилейшманиялық қасиеті

Сығындылардың visceral leishmaniasis тудыратын *Leishmania donovani* [163-166] микроағзасының өсімін ингибирлеу қасиетін анықтау мақсатында, антилейшманиялық зерттеу жасалды. Нәтижесінде, сығындылар мен олардың фракцияларының қарапайымдылар өсімін 50 пайызға және 90 пайызға ингибирлейтін ең төменгі концентрациялары (IC<sub>50</sub> және IC<sub>90</sub>) мкг/мл өлшем бірлігінде анықталды. Салыстыру сынамалары ретінде пентамидин (ПЕНТ) мен амфотерицин-В алынды (АМФБ). Зерттеу нәтижелері төменгі кестеде келтірілген (кесте 15).

Кесте 15 – Маклор сығындыларының антилейшманиялық қасиеті

Сығынды шифрі	L donovani IC <sub>50</sub> µg/mL	L donovani IC <sub>90</sub> µg/mL
1	2	3
МАЕ-1-5-1	11,38	38,62
МАЕ-1-5-3	14,68	28,4
МАЕ-1-5-7	13,91	27,62

## 15 – кестенің жалғасы

1	2	3
МАЕ-1-5-12	13,82	27,56
МАЕ-1-5-15	12,92	27,12
МАЕ-1-7-1	3,72	10,05
МАЕ-1-8-3	3,88	10,99
МАЕ-1-8-4	<1.6	5,27
МАЕ-1-8-4	4,17	6,59
МАЕ-1-9-1	<1.6	4,97
МАЕ-1-9-1	6,66	10,69
МАЕ-1-9-3	<1.6	3,69
МАЕ-1-9-3	3,01	5,74
МАЕ-3-2	>40	>40
МАЕ-1-6-1	>40	>40
МАЕ-1-7-4	32,77	>40
МАЕ-3-3	>40	>40
МАЕ-10-2	29,13	>40
МАВ-2-1	>40	>40
МАЕ-1-6-2	25,49	>40
МАВ-3-2-1	29,99	>40
МАЕ-1-7-3	21,79	>40
МАЕ-3-5	25,78	>40
МАЕ-1-10-4	24,49	>40
МАВ-4-1	>40	>40
МАЕ-3-4	>40	>40
МАЕ-1-10-1	>40	>40
МАВ-3-8	17,64	>40
МАВ-3-2-5	>40	>40
МАВ-4-5	>40	>40
МАЕ-1-1	18,93	>40
Стандарт сынама АМФБ	<0.08	0.15

Антилейшманиялық зертеу нәтижесінде, маклор сығындылары негізінен жоғары әсер көрсетті. Атап кетсек, МАЕ-1-8-4, МАЕ-1-9-1 және МАЕ-1-9-3 субфракциялары лейшмания қоздырғыштарына жойқын әсер етті. Олардың  $IC_{50}$  мәндері 1.6 мкг/мл төмен болды. Этилацетатты сығындылардың белсендігі бутанолдан алынған сығындыларға қарағанда артық болды. Бұдан, лейшмания микроағзалары изофлавоноидтарға, соның ішінде помиферинға (МАЕ-1-9-1 және МАЕ-1-9-3) сезімтал екені мәлім болды.

Маклор жемісінен алынған сығындылардың антибактериялық, фунгицидтік, антималяриялық, антилейшманиялық қабілетін зертеу нәтижесінде, олардың биологиялық қасиеті негізінен құрамындағы

изофлавоноидарға, яғни фенолды қосылыстарға байланысты екені анықталды. Сондықтан диссертациялық жұмыс маклюр жемісінен жалпы фенолдык сығындыны алу бағытында жалғасты.

### **3.9 Маклюр жемісінің жалпы фенолды сығындысын алу, оның биологиялық қасиеті және технологиялық схемасы**

Әдеби көздерден *maclura aurantiaca* жемісі антиоксиданттық, жүрек соғысын қалпына келтіретін, антибиотик тәріздес, жараны жазатын және т.б. маңызды фармакологиялық белсенділікке ие [167-172]. Маклюрдің шырыны кейбір елдердің халық медицинасында сүйелді кетіретін емдік зат ретінде қолданылады, оның бәрі маклюрдің құрамындағы екіншілік метаболиттерге байланысты. Біздің зерттеуден, аталған қасиеттер, негізінен маклюрдің құрамындағы фенолды қосылыстарға байланысты деп тұжырымдауға болады. Сол болжамды тексеру мақсатында, әрі маклюрдің құрамындағы барлық фенолды қосылыстарды жеке дара бөліп тексеру ниетімен *maclura aurantiaca* жемісінің жалпы фенолды сығындысын алу жұмыстары жасалды.

Маклюр жемісінің жалпы фенолды сығындысы жемісінен, АҚШ-та патенттелген технология бойынша, екі кезеңде алынды. Басқа әдістермен салыстырсақ, бұл әдіс сатыларының аздығымен, экологиялығымен әрі өнімділігімен ерекшеленеді. Осы жұмыста АҚШ-та патенттелген технологияға, маклюрге ыңғайландырып, кейбір өзгерістер енгізілді және отандық инновациялық патентке тапсырыс берілді [07899 тапсырыс].

Бұл өнертабыс, медицинаға, әсіресе, химико-фармацевтика өнеркәсібінің фунгицидті әсері жоғары затты алу әдісіне жатады. Ұсынылған зерттеудің мақсаты ретінде, сығындының спецификалық белсенділігін арттыру көзделген. Қойылған міндеттерді шешу үшін, күрең маклюра жемістері майда тілімдерге туралып, температурасы 40 °C аспайтын ауа ағынымен кептіріледі. 24 – 48 сағат аралығында кепкен қақтарды ұнтақ болғанша майдалайды. Кейін ұнтақты метанолмен (этанолмен де болады) бөлме температурасында бір тәулік бойы мацерациялайды, бұл үрдісті үш рет қайталап жасайды.

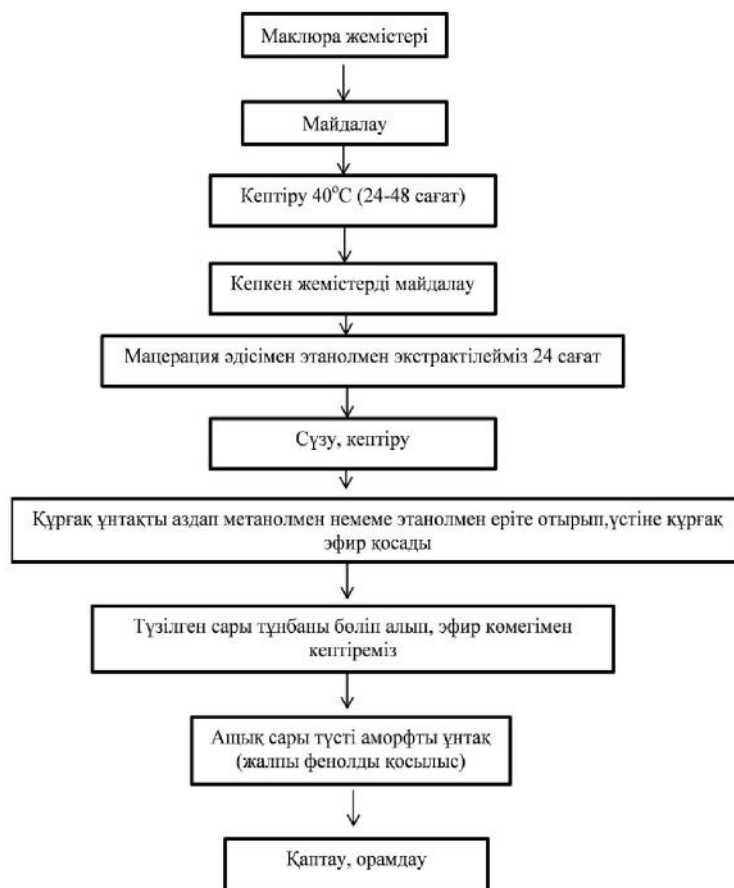
Метанолды сығындыларды біріктіріп, фильтрлейді және алынған фильтратты төмен температурада вакуум жағдайында кептіреді, нәтижесінде, құрғақ ұнтақ алынады. Кейін, құрғақ ұнтақтәріздес сығындының метанолдағы қаныққан ерітіндісін алады. Ерітіндіге көп мөлшерде құрғақ эфир қосқанда, сары түсті тұнба түзіледі.

Түзілген сары тұнбаны фильтрлеп, бірнеше рет, анық-сары аморфты ұнтақ қалғанша, құрғақ эфирмен шаяды.

Осы анық-сары ұнтақ, өсімдік жемісінің жалпы фенолды сығындысы болып табылады. Оны янтар түсті контейнерға салып, азот атмосферасында, салқын жерде (тоназытқышта) сақтайды.

Өсімдіктерден жалпы фенолды сығындыны алудың басқа әдістері көптеген сатыларды, қайнаған сумен шаймалауды, алюминий хлоридінің спиртті ерітіндісімен өңдеуді, қосалқы құрылғыларды және қымбат полиамидті сорбенттерді қажет етеді, соған қоса, бағаналы хроматографияны қолданған соң, өндірістік деңгейде қолдануға ыңғайсыз келеді. Сарғыш маклюрадан

флаваноидтарды бөліп алудың тағы бір әдісіне, кептірілген қақтарды ұнтақтап, диэтил эфирмен 3-4 күн шаймалап, қою сығындыға алюминий оксидін қосып барып, петролей эфирі және хлороформмен элюирлеп алу жолы жатады. Ал жоғарыда сипатталған әдіс, маклюр жемістерінен жалпы фенолды сығындыларды өнеркәсіптік масштабта алу технологиясына ыңғайлы етіп әзірленген. Оған қоса, бұл өнертабыста, арзан, жеңіл ұшқыш әрі адам денсаулығына қатер тудырмайтын еріткіштер қолданылған. Бұл әдіс төмендегі суретте, қысқаша сызбанұсқа түрінде, көрнекі көрсетілген (сурет 82).



Сурет 82 – Маклюр жемісінен жалпы фенолды сығынды алу әдісі

Биологиялық қасиетін анықтау мақсатында, алынған жалпы фенолдық сығынды антимикробтық сынаққа тапсырылды. Сынақ нәтижелері, көрнекілік үшін, маклюрдің біріншілік метанолдық, этилацетаттық, сулы және аса критикалық жағдайда алынған сығындыларының биологиялық белсендігімен салыстыра келтірілген (кесте 16).

Кесте 16 – Маклюр жемісінің әртүрлі сығындыларының биологиялық белсендігі

Сығынды шифрі	<i>Cryptococcus neoformans</i> өсімін тежеу пайызы
MPS	0%
MPM	0%
MPE	64%
MPW	8%
YK1	<b>100%</b>

Жоғарыдағы кестеден маклюрдің басқа сығындыларына қарағанда, жалпы фенолдық сығындысының *Cryptococcus neoformans* микроағзасына әсері анағұрлым жоғары екенін көруге болады. 50 мкг/мл концентрацияда YK1 шифрлі экстракт саңырауқұлақ өсімін түгелдей тежеді, ал этилацетатты сығындының тежеу пайызы 64% болды. YK1- Күрең маклюра жемістерінен жылыту арқылы бөлініп алынған,- жалпы фенолды сығынды.

Сонымен, диссертациялық жұмыс барысында, маклюр жемісінің жалпы фенолды сығындысы технологиялық және экономикалық тұрғыдан оңтайлы жолмен алынды әрі оның биологиялық белсендігі, болжағандай жоғары болды.

### **3.10 Күрең маклюраның жемістерінен анықталған биологиялық белсенді қасиеттерін жоғалтпай тиімді кептіруді зерттеу**

Күрең маклюраның жемістерінің тез шіритін қасиетін есере келе, зерттеу арқылы дәлелденген биологиялық белсенділігін жоғалтпай, тиімді кептіріп, сақтау әдісін зерттеуді жөн көрдік. Жиналған жемістерді кептіру бірнеше сатыда жүргізіліп, суық ауа арқылы вакуумды насоспен кептіру әдісі (сурет 83) және жылы ауа арқылы үрлеп кептіру әдістері қарастырылды (сурет 84). Зерттеу,- АҚШ – тың NCNPR, Табиғи заттарды зерттеу Ұлттық ғылыми орталығында жүргізілді.

Суық ауа арқылы мұздатып кептіру,- АҚШ-тың LABCONCO атты вакуумды кептіргіш арқылы – 57 °С температурасында вакууммен сору арқылы 24 сағатқа қалдырып, зерттелді. Құрылғыға 600 г. Шикізат салынып, шыққан құрғақ шикізат мөлшері- 100 граммды құрады (сурет 85).

Жылы ауа арқылы үрлеп кептіру,- 30°С температурасында жылыту арқылы үрлеу желдеткіші арқылы 48 сағат кептіріліп, 600 грамм шикізаттан,- 100 грамм кепкен өнім алдық.

Зерттеудің екі әдісінде де маклюра жемістерінің шіруі байқалған жоқ.

Екі жолмен кептірілген құрғақ шикізатты жеке-жеке 100% метанолмен сығындылап, биологиялық қасиеттерін анықтау мақсатында- зерттеуге жібердік.

Екі сығындыдан да АҚШ жерінде патенттелген әдіс арқылы – жалпы фенолды сығынды алып,- зерттеуге жіберілді.



Сурет 85 – LABCONCO вакуумды кептіргіші

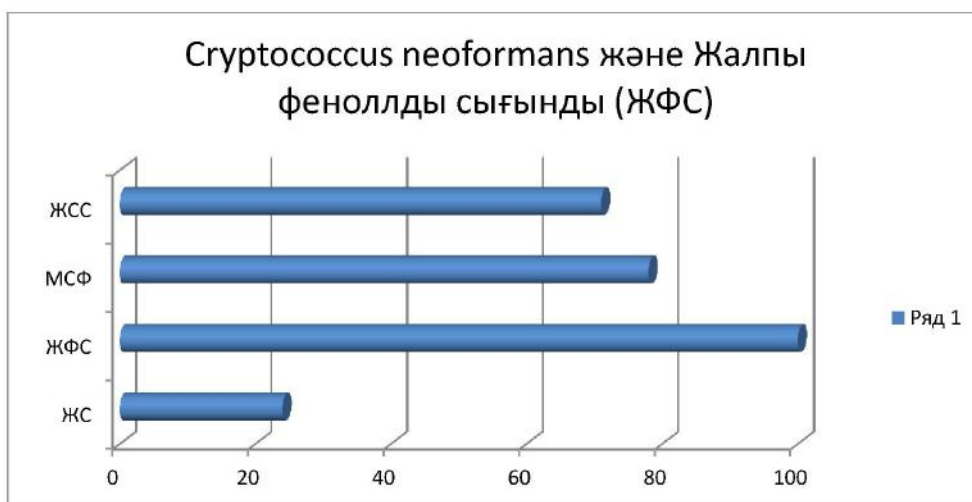


Сурет – 83 – Жылыту арқылы кептірілген шикізат



Сурет – 84 – мұздату арқылы кептірілген шикізат

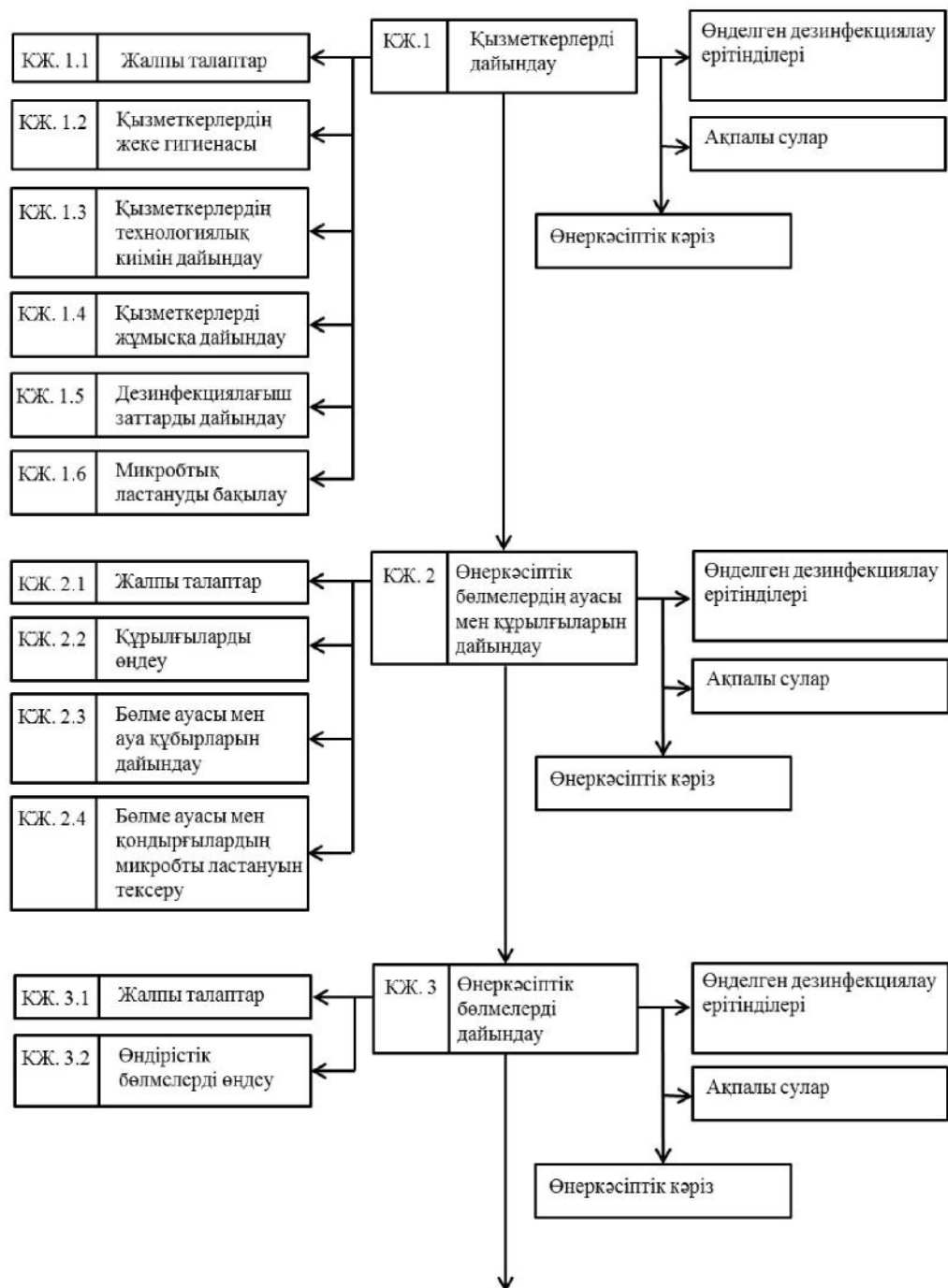
Нәтижесінде,- Саңырауқұлаққа,- *Cryptococcus neoformans* штаммына қарсы жақсы белсенділікке,- жылыту арқылы алынған жалпы феноллы болып, 50 мкг-мл дозасында,- *Cryptococcus neoformans* саңырауқұлағына қарсы 100 % белсенділік танытты. ЖС- Жалпы сығынды, МФ-Мұздату арқылы алынған сығынды фильтраты, ЖФС- Жылыту арқылы алынған сығынды фильтраты (Жалпы феноллы сығынды), ЖСС- Жылыту арқылы алынған сығынды сұйықтығы. Төмен концентрация,- төмен дозада әсер етіп, белсендірек деген мағынаны білдіреді. Зерттеу нәтижелері төмендегі суретте көрнекі көрсетілген (сурет 86).



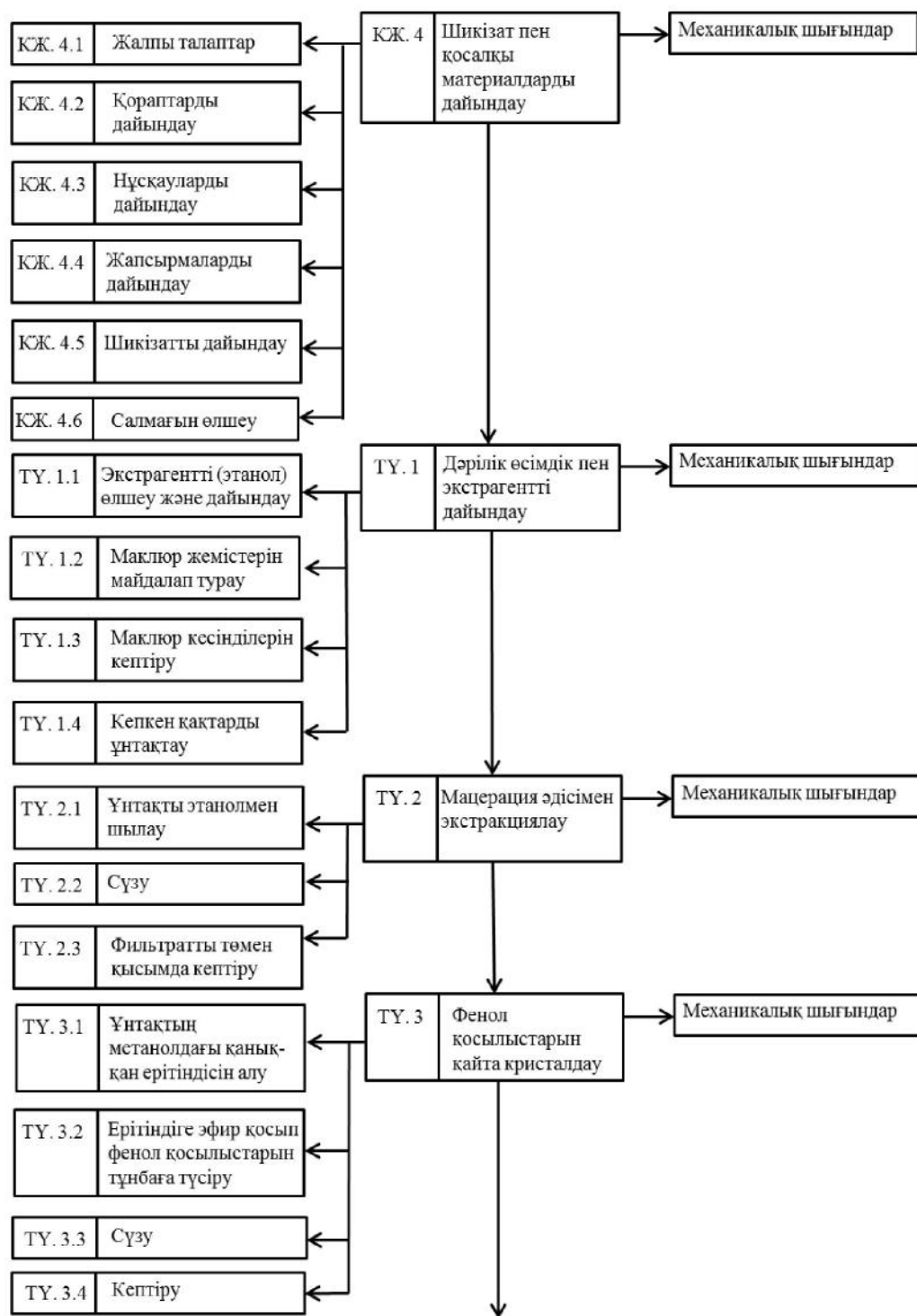
Сурет – 86 – Жылыту және суық ауамен вакумды кептіру арқылы алынған сығындылардың *C. neoformans* – штамына әсер етуінің салыстыру графигі



### 3.11 Маклюр жемістерінен жалпы феноллы құрғақ ұнтақ түріндегі субстанцияны әзірлеудің технологиялық сызбанұсқасы



Сурет 87 - Жалпы феноллы құрғақ ұнтақ түріндегі субстанцияны әзірлеудің технологиялық сызбанұсқасы, бет 1



Сурет 87, бет 2



Сурет 87, бет 3

Сызбанұсқа 4 көмекші жұмыстардан, 3 технологиялық үрдістен және қаттау, орамдау, маркілеу жұмыстарынан тұрады. Оның сипаттамасы сызбанұсқадан кейін төменде талқыланған.

### **К.Ж. 1. Қызметкерлерді дайындау.**

#### **К.Ж. 1.1. Жалпы талаптар.**

Технологиялық үрдіске қатысатын барлық қызметкерлердің жұмыс орнында болуы, жүргізілмекші іс-шараға белгілі дайындықпен келгендігі, сырқатып тұрмаулары тексеріледі.

#### **К.Ж. 1.2. Қызметкерлердің жеке гигиенасы.**

Қызметкерлердің санитарлық кітапшасының жұмыс орнында болуы, оған жұмыс жасауға рұқсат етілгендігі және жарамдылық мерзімінің актуалдығы тексеріледі. Оған қоса, қызметкерлердің жұмыс киімінің тазалығы, ауыстырып киетін аяқ киімінің тазалығы тексеріледі.

#### **К.Ж. 1.3. Қызметкерлердің технологиялық киімін дайындау.**

Қызметкерлердің технологиялық киімі сөрелерден алынып, өндіріс талаптарына сәйкес түрге келтіріледі.

#### **К.Ж. 1.4. Қызметкерлерді жұмысқа дайындау.**

Қызметкерлердің атқарылмақшы жұмысқа сәйкес міндеттері ескертіледі. Жұмыстың ерекшеліктеріне сәйкес қауіпсіздік шаралары ескертіледі. Үрдісті бастамастан бұрын, жұмысшылардың қолы 3% дегмин ерітіндісімен жуылады.

#### **К.Ж. 1.5. Дезинфекциялағыш заттарды дайындау.**

Дезинфекциялағыш ерітінділер ретінде келесі заттар қолданылады:

- 0.5% жуғыш зат қосылған 3% сутегі асқын тотығы ерітіндісі;
- хлорамин Б-ның 1% ерітіндісі;
- дегминнің 1% ерітіндісі.

#### **К.Ж. 1.6. Микробтық ластануды бақылау.**

Еденнен, жұмыс үстелінен, қызметкерлердің жуынатын жерінен және т.б. сынамалар алынып, микробиологиялық зерттеуге тапсырылады.

**К.Ж. 2. Өнеркәсіптік бөлмелердің ауасы мен құрылғыларын дайындау.**

К.Ж. 2.1. Жалпы талаптар.

Өндірістік бөлме температурасы, ылғалдылығы талаптарға сәйкес екені каралады. Соған қоса, қонырғылардың уақытында тексеруден өткені, тоқ көзіне қосылғандығы тексеріледі.

К.Ж. 2.2. Құрылғыларды өңдеу.

Үрдіске қатысатын құрылғылар мен қондырғылар сутек асқын тотығының 3% ерітіндісімен жуылып, дезинфекцияланған соң, таза сумен шайылады. Қондырғылардың іске жарамдылығы тексеріледі.

К.Ж. 2.3. Бөлме ауасы мен ауа құбырларын дайындау.

Бөлменің ауасы екі сатыда тазартылады. Қыс кезінде ауа қосымша жылытып беріледі. Фильтрлеуші камералар дезинфекциялаушы ерітінділермен жуылады.

К.Ж. 2.4. Бөлме ауасы мен қондырғылардың микробты ластануын тексеру.

Сырттан кіретін және циркуляциялық ауаны фильтрлеуші камералардан микробиологиялық ластануын бағалау үшін, сынамалар алынады.

**К.Ж. 3. Өнеркәсіптік бөлмелерді дайындау.**

К.Ж. 3.1. Жалпы талаптар.

Бөлмеде бөгде заттардың болмауы тексеріледі.

К.Ж. 3.2. Өндірістік бөлмелерді өңдеу

Өндірістік бөлмелер күнделікті 0.5% жуғыш зат қосылған 0.5% сутегі асқын тотығының ерітіндісімен жуылады. Аптасына 1 реттен кем емес жиілікпен панельдер, есіктер, терезелер мен вентиляциялық ауа үрлегіштер сүртіледі. Еденді залалсыздандыру үшін 1% хлорамин Б ерітіндісі қолданылады. Түбегейлі тазалау айына бір рет жүргізіледі.

**К.Ж. 4. Шикізат пен қосалқы материалдарды дайындау**

К.Ж. 4.1. Жалпы талаптар.

Шикізаттың жарамдылық мерзімі, орамының бүтіндігі, атауының сәйкестігі, жалпы көзге көрінетін ауытқулары болмауы тексеріледі.

К.Ж. 4.2. Қораптарды дайындау.

Қораптардың бүтіндігі, дымқыл болмауы және жалпы сипаттары тексеріледі.

К.Ж. 4.3. Нұсқауларды дайындау.

Қызметкерлердің технологиялық үрдіске, құрылғыларға, жұмыс жасау тәртібіне қатысты нұсқаулармен танысқандығы тексеріледі.

К.Ж. 4.4. Жапсырмаларды дайындау.

Жапсырмалар, алдын-ала, ыңғайлы жерде дайындалып қойылады.

К.Ж. 4.5. Шикізатты дайындау

Шикізатты орамынан алып, жуып, сүртеді. Егер арасында езілген, көгерген немесе басқа да ауытқулары бар шикізат табылса, оларды алып тастайды.

К.Ж. 4.6. Салмағын өлшеу.

Өңделген шикізатты арнайы ыдыстарға салып салмағын өлшейді.

**Т.Ү. 1. Дәрілік өсімдік пен экстрагентті дайындау.**

ТҮ. 1.1. Экстрагентті (этанол) өлшеу және дайындау.

Еріткіштің нұсқау бойынша талаптарға сай келуі тексеріледі, қажетті мөлшері өлшенеді.

ТҮ. 1.2. Маклюр жемістерін майдалап турау.

Маклюр жемістері арнайы қондырғыға салынып, майдалап туралады. Турау кезінде жемістің шырыны ағып кетпейтіндей жағдай жасалады.

ТҮ. 1.3. Маклюр кесінділерін кептіру.

Майдалап туралған тілімдер екі, үш тәулік бойы 40 °С аспайтын ауа ағынымен кептіріледі.

ТҮ. 1.4. Кепкен қақтарды ұнтақтау.

Кепкен қақтар арнайы қондырғыда майдалап, ұнтақталады.

## **ТҮ. 2. Мацерация әдісімен экстракциялау.**

ТҮ. 2.1. Ұнтақты этанолмен шылау.

Ұнтақты этанолмен бөлме температурасында бір тәулік бойы шылап, мацерациялайды және сол шараны үш мәрте қайталайды.

ТҮ. 2.2. Сүзу.

Этанолды сығындыларды біріктіріп, біріккен сығындыларды фильтрлейді.

ТҮ. 2.3. Филтратты төмен қысымда кептіру.

Алынған филтратты төмен температурада құрғақ ұнтақ алынғанша вакуум жағдайында кептіреді.

## **ТҮ. 3. Фенол қосылыстарын қайта кристалдау.**

ТҮ. 3.1. Ұнтақтың метанолдағы қаныққан ерітіндісін алу.

Ұнтақты арнайы қондырғыға салып, қаныққан ерітінді алғанша метанол қосады.

ТҮ. 3.2. Қаныққан ерітіндіге көп мөлшерде құрғақ эфир қосып, жалпы фенолды қосылыстарды тұнбаға түсіреді.

ТҮ. 3.3. Сүзу.

Тұнбаны сүзіп, үстінен эфир қосып, бірнеше рет шаймалайды.

ТҮ. 3.4. Кептіру.

Шайылған фенолды сығындыны 40 °С аспайтын ауа ағынымен үрлеп кептіреді. Нәтижесінде, анық-сары түсті ұнтақ алынады.

## **Стандарттау.**

Алынған сығынды стандартталады.

### **ҚМБ. 1. Қаттау, орамдау, маркілеу.**

ҚМБ. 1.1. Алынған анық-сары аморфты ұнтақты янтар түсті контейнерға салып қаттайды, контейнерді азотпен толтырады.

ҚМБ. 1.2. Орамдау.

Орамдайды.

ҚМБ. 1.3. Маркілеу.

Контейнер сыртына жапсырма жабыстырып, маркілейді.

Дайын өнімнен тексеруге үлгілер алынып, қалғаны арнайы қоймаға жіберіледі.

## **3.12 Күрең маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолдық сығындыны стандарттау**

Маклюр жемісінің жалпы фенолдық сығындысының сапалық спецификациясы Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы

талаптарына сәйкес зерттеулер жүргізу нәтижесінде дайындалды. Сығындының сапа сипаттамасына төменде келтірілген көрсеткіштер кірді.

**Сипаттамасы.** Сары-жасыл түсті, өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ.

ҚР МФ, т. 1, «Сығындылар» жалпы мақаласына сәйкес келуі керек.

**Идентификация.** 0.2 г сығындыны 50 мл 30 % *спиртта Р* ерітіп, мақта арқылы фильтрлейді. Алынған фильтраттың 10.0 мл мөлшеріне Вильсон реактивін (0.5 г бор және 0.5 г қышқылдарының метанолдағы ерітіндісі) қосады; ерітінді ашық сары түске боялады (изофлавоидар).

Зерттеу ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалды (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25).

0.1 г мұқият ұнтақталған сығындыны сыйымдылығы 100 мл конустәріздес колбаға салып, 20.0 мл 6 % хлорсутек қышқылын қосады, кейін кері тоңазытқышқа жалғап, қайнап тұрған су моншасында 15 мин араластырады. Алынған ерітіндіні сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбаға фильтрлеп енгізеді, ерітінді көлемін 6 % хлорсутек қышқылын қосу арқылы белгіге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 1.0 мл мөлшерін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға салып, көлемін 96 % *спиртпен* белгіге дейін жеткізіп, араластырады (*зерттеу ерітіндісі*). Ерітіндінің УК спектрі 260 нм мәнде максимум және 330 нм мәнде созынқы максимум көрсетуі тиіс.

**Ескерту.** 6 % хлорсутек қышқылын дайындау. 16.5 мл Хлорсутек қышқылын *Р* сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, ерітінді көлемін 96 % *спиртпен Р* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

*Ерітіндінің қара шыны ыдыста сақтау мерзімі 3 ай.*

**рН.** 4.5 пен 6.5 аралығында (Потенциометрлік; ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3).

1.00 г сығындыны 100 мл *суда Р* ерітеді, кейін ерітіндінің рН мәнін өлшейді.

**Кептіргендегі масса шығыны.** 1.0 г сығындыны 100-105<sup>0</sup>С температура аралығында 3 сағат бойы кептіріп, масса өзгерісін есептейді.

Масса шығыны 5.0 % артық болмауы тиіс (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

0.05 г уақталған ұнтақты 10.0 мл ішкі стандартта (*зерттеу ерітіндісі*) ерітеді.

Зерттеліп отырған ерітінді мен салыстыру ерітіндісінің 1 мкл мөлшерін жалынды-ионизациялық детекторы бар газды хроматографта хроматографиялайды, нәтижесінде әрбір ерітінді үшін кемінде 3 хроматограмма келесі жағдайларда алынады:

- ішкі жағы нитротерефталъ қышқылымен эстерифицирленген, полиэтиленгликоль және диэпоксид жоғарымолекулалық қосылысы жағылған, өлшемдері 50 м x 0.320 мм, қалыңдығы 0.5 мкм капиллярлы бағана (DB-FFAB);
- бағана температурасы – программа: 6 минут бойы 50<sup>0</sup>С, кейін температураны 110<sup>0</sup>С дейін минутына 10<sup>0</sup>С жылдамдықпен көтереді, кейін 110<sup>0</sup>С температурада 8 мин ұстайды;

- буландырғыш температурасы 140<sup>0</sup>С;
- детектор температурасы 240<sup>0</sup>С;
- ағын бөлімі 20:1;
- ағын жылдамдығы 3.0 мл/мин;
- компоненттердің хроматограммада шығу реті: метанол, эфир.

Head Space приставкасының шарттары:

- термостат температурасы – 90<sup>0</sup>С;
- термостаттау уақыты – 3 мин;
- ілгек температурасы – 100<sup>0</sup>С;
- үлгіні тасымалдауға арналған түтіктің температурасы – 110<sup>0</sup>С.

Метанолдың (эфирдің) (X) сығындыдағы пайыздық үлесі келесі формуламен есептеледі:

$$X = \frac{A_1 \cdot 10 \cdot m_0 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 10}, \quad (1)$$

Мұндағы  $A_1$  – зерттеліп отырған ерітінді хроматограммаларынан есептелген метанол (эфир) пиктарының ауданының сәйкес ішкі стандарт пиктарының ауданына қатынасы;

$A_0$  - зерттеліп отырған ерітінді хроматограммаларынан есептелген метанол (эфир) пиктарының ауданының сәйкес ішкі стандарт пиктарының ауданына қатынасының орта мәні.

$m_1$  – сығынды үлгісінің массасы, миллиграмда;

$m_0$  – салыстыру ерітіндісін дайындауға кеткен метанолдың (эфирдің) стандартты үлгісінің (СҮ) массасы, миллиграмда;

$P$  – СҮ метанол (эфир) үлесі, процентпен.

Сығындыда метанолдың үлесі 0.05 %, ал эфирдің үлесі 0.5% аспауы керек.

**Ескерту. Ішкі стандартты дайындау.** 0.1 мл (дәл өлшем) метанолды  $P$  100 мл ішкі стандартта ерітеді.

**Салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.1 мл (дәл өлшем) эфирты  $P$  100 мл ішкі стандартта ерітеді.

**Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру.**

Хроматографиялық жүйе жарамды болып есептеледі, егер келесі шарттар орындалса:

- салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында метанол (эфир) пиктарына қатысты есептелген салыстырмалы стандартты ауытқу 5.0 % аспау керек;
- салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында метанол (эфир) пиктарына қатысты есептелген пиктардың ажырау коэффициенті 1.3 аз болмауы керек.

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

1.0 г сығындыға 1 мл күкірт қышқылын  $P$  қосады, абайлап плитқада жағып, муфель пешінде өртейді. Қалған қалдыққа қыздыра отырып, 5 мл 615 г/л аммоний ацетатын  $P$  қосады, сыйымдылығы 100 мл өлшеуін колбаға күлсіз

фильтр арқылы сүзеді, сүзіндіні 5 мл *сумен P* шаймалайды, ерітіндінің көлемін *сумен P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады (*зерттеу ерітіндісі*).

12 мл зерттеу ерітіндісі ауыр металдарға қатысты зерттеулер талаптарына сай келуі тиіс.

Салыстыру ерітіндісін дайындау үшін 10.0 мл *қорғасынның стандартты ерітіндісін* ( $1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{2+}$ ) *P* және 2 мл зерттеу ерітіндісін қолданады.

**Жалпы күлі.** 1.000 г сығындының жалпы күлі 15.0 % аспауы керек (ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16).

**Сульфатты күлі.** 1.000 г сығындының сульфатты күлі 15.0 % аспауы керек (ҚР МФ I, т. 1, 2.4.14).

**Микробиологиялық тазалығы.** Сығынды ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3B категориясы талаптарына сай болуы тиіс.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 1, 2.6.13 талаптарына сай жүргізеді.

Сығынды зерттеу шарттарында антимикробтық әсер көрсетпейді деп есептеледі.

1 г сығындыда өмір сүруге бейім азобты микроағзалардың жалпы саны: бактериялар -  $10^4$  көп емес және саңырауқұлақтар -  $10^2$  көп емес болуы тиіс.

1 г сығындыда энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың саны  $10^2$  көп болмауы тиіс.

1 г сығындыда *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* бактериялары болмауы керек.

10 г сығындыда *Salmonella* болмауы тиіс.

#### **Сандық анықтау.**

Зерттеу ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалады (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25).

Зерттеу ерітіндісінің оптикалық тығыздығын спектрофотометрде толқын ұзындығы 260 нм, кювета қалыңдығы 10 мм жағдайда, компенсациялаушы ерітінді ретінде 96 % *спирт P* қолданып анықтайды.

Сонымен қатар, 1-7 салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығын компенсациялаушы ерітінді ретінде 96 % *спирт P* қолданып, толқын ұзындығы 260 нм, кювета қалыңдығы 10 мм жағдайда анықтайды.

Ординат осіне 1-7 салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығызды мәнін енгізіп, ал абцисса осіне әр ерітіндідегі даидзеин концентрациясын енгізу арқылы калибрлеуші график тұрғызады.

Сығындыдағы изофлавоидардың мөлшерін (X), құрғақ затқа санағандағы процент мәнінде, келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{C \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 1 \cdot 1000 \cdot (100 - W)} = \frac{C \cdot 5000}{m \cdot (100 - W)}, \quad (2)$$

мұндағы C – салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздықтарына байланысты тұрғызылған калибрлік график арқылы табылған сығындыдағы изофлавоидар мөлшері, миллилитрдағы миллиграммен беріледі;

m – сығынды үлгілерінің массасы, граммен беріледі;

W – кептіргендегі масса шығыны, процентпен беріледі.



Сығындыдағы изофлавонондардың құрғат затқа санағандағы үлесі 15.0 % кем болмауы тиіс.

**Ескерту. Ерітіндіні дайындау (а).** 0.05 г даидзеинді (ҚР МФ) сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға салып, 96 % спиртте Р ерітеді, сол еріткішпен белгіге дейін толтырып, араластырады.

**1 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.2 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.02 мг/мл).

**2 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.4 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.04 мг/мл).

**3 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.6 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.06 мг/мл).

**4 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.8 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.08 мг/мл).

**5 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.0 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.1 мг/мл).

**6 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.2 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.12 мг/мл).

**7 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.4 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.14 мг/мл).

**Орамдау.** МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 100 және 250 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.

Топпен және транспорттық орамдау МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүзеге асырылады.

Қаптарға этикеткаға арналған МЕМСТ 7625-86 сәйкес қағаз немесе МЕМСТ 18510-87 сәйкес жазу-қағазынан жасалған этикетканы желімдейді.

Транспорттық орамдау МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүзеге асырылады.

**Таңбалау.** Этикеткада мемлекеттік, орыс және латын тілінде сығынды атауын, өндіруші мекеменің атауын, өндіруші мекеменің заңды мекен-жайын, массасын, граммен көрсетілген салмағын, сақтау жағдайларын, «Өнім радиациялық бакылаудан өтгі және қауіпсіз» деген жазу, тіркеу номері, серия номері, өндіру датасы, жарамдылық мерзімі және штрих-код келтіреді.

**Тасымалдау.** МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүзеге асырылуы тиіс.

**Сақтау.** 30 ° С жоғары емес температурада құрғақ, қараңғы жерде сақтау керек.

**Саңырауқұлақтарға қарсы зат.**

*Ескерту.* Осы Уақытша аналитикалық нормативтік құжатта келтірілген реактивтер, титрленген ерітінділер және индикаторлар, ҚР МФ I, т. 1, 4. сәйкес бөлімдерінде сипатталған.

**Маклюрдің жалпы фенолдық сығындысының қалыпты жағдайдағы ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу нәтижелері**

АҚШ, Миссиссипи университетінде Қазақстандық маклюр жемісінің жалпы фенолдық сығындысы үш серияда алынды. Құрғақ сығындының ұзақ мерзімді, нақты уақыттағы тұрақтылығы келесі жағдайларда зерттелді: температура -  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  және салыстырмалы ылғалдылық -  $60 \pm 5\%$ . Сапалық көрсеткіштер сынақтың бірінші жылы әрбір 3 айда, ал екінші жылы әрбір 6 ай сайын екі жыл бойы зерттеліп тұрды (кесте 17).

Сығындының физика-химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған сипаттамалары оның сапалық спецификациясы негіздеріне алынды. Бұл сипаттамалар төмендегі кестеде көрсетілген. Сапа көрсеткіштерінің тізімі ғылыми тұрғыдан негізделген, осы көрсеткіштердің тұрақтылығы, өнімнің қауіпсіздігі, сапасы, әсерінің тиімділігіне кепілдік береді және келесі көрсеткіштерден тұрады: сипаттамасы, идентификация, ерітіндісінің рН мәні, кептіргендегі масса шығыны, органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері, ауыр металдар, жалпы күлділігі, сульфатты күлділігі, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтаулары. Үлгілер бойынша тұрақтылығын зерттеу нәтижелері № 18, 19, 20 кестелерде берілген, ал микробиологиялық тазалығы нәтижелері № 21, 22, 23 кестелерде берілген.

Кесте 17 – Маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолды сығындының сапалық спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттама	Сарғыш-жасыл түсті, өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	Көзбен ҚР МФ, т. 1, «Сығындылар» жалпы мақала
Идентификация: - изофлавоноидтар	Бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен түсті реакция береді, ерітінді ашық сары түске боялады <i>Зерттеу ерітіндісінің 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрі 259±2 нм мәнінде максимум және 330±2 мәнінде созыңқы максимум көрсетуі тиіс</i>	УАНҚ сәйкес сапалық реакция  Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25

## 17 – Кестенің жалғасы

1	2	3
pH	4.5 пен 6.5 аралығында болуы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3
Кептіргендегі масса шығыны	5.0 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері - метанол - эфир	0.05 % көп емес 0.5 % көп емес	ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28
Ауыр металдар	0.001 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, <i>A adici</i>
Жалпы күлі	15.0 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Сульфатты күлі	15.0 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.14
Микробиологиялық тазалығы	Сығынды ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3B категория талаптарына сәйкес келуі тиіс 1 г сығындыда өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны: бактериялар - $10^4$ көп емес және саңырауқұлақтар - $10^2$ көп емес болуы тиіс 1 г сығындыда энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың саны $10^2$ көп болмауы тиіс 1 г сығындыда <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары болмауы керек 10 г сығындыда <i>Salmonella</i> болмауы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау - изофлавоидар	Құрғақ затқа санағанда 15.0 % аз емес	Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25

17 – Кестенің жалғасы

1	2	3
Орамдау	МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 100 және 250 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.	УАНҚ сәйкес
Таңбалау	Таңбалаудың бекітілген макетін қара.	УАНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 сәйкес	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	30 ° С жоғары емес температурада құрғақ, қараңғы жерде сақтау керек	УАНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жылдан артық	УАНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Саңырауқұлақтарға қарсы зат	

Кесте 18 – Маклор жемістерінің жалпы фенолды сығындысының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия А.11.2013					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Сарғыш-жасыл түсті, өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Сығынды бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. I, 2.2.25	<i>Зерттеу ерітіндісінің</i> 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 аймағында созынқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. I, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонондар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. I, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.8	3.9	3.9	4.0	4.0	4.3
pH	ҚР МФ I, т. I, 2.2.3	Сығынды ерітіндісінің pH мәні 4.5 пен 6.5 аралығында болуы тиіс	4.7	4.8	4.8	5.3	5.5	5.2
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								

Кесте 19 – Маклор жемістерінің жалпы фенолды сығындысының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар)					
			Серия Ә.11.2013					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Сарғыш-жасыл түсті, өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Сығынды бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	Зерттеу ерітіндісінің 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 аймағында созыңқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонодар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.4	3.5	3.8	3.9	4.1	4.1
pH	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3	Сығынды ерітіндісінің pH мәні 4.5 пен 6.5 аралығында болуы тиіс	4.9	5.3	5.6	5.5	5.8	5.9
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								

Кесте 20 – Маклюр жемістерінің жалпы фенолды сығындысының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия Б.11.2013					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Сарғыш-жасыл түсті, өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Сығынды бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. I, 2.2.25	Зерттеу ерітіндісінің 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 аймағында созыңқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. I, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонодар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. I, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.1	3.2	3.2	3.4	3.5	3.9
pH	ҚР МФ I, т. I, 2.2.3	Сығынды ерітіндісінің pH мәні 4.5 пен 6.5 аралығында болуы тиіс	5.0	5.4	5.5	5.9	6.0	6.1
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								

Кесте 21 – Маклюр жемістерінің жалпы фенолды сығындысының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г сығындыдағы бактериялардың жалпы саны	А. 11. 2013	ҚР МФ І, Іт., 5.1.4, 3В категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>4</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығындыдағы ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынамаларда аспады	Барлық сынамаларда аспады	Барлық сынамаларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынамаларда аспады	Барлық сынамаларда аспады	Барлық сынамаларда аспады
4. 1 г сығындыда <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары			Болмауы керек	Барлық сынамаларда болмады	Барлық сынамаларда болмады	Барлық сынамаларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынамаларда болмады	Барлық сынамаларда болмады	Барлық сынамаларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						



Кесте 22 – Маклюр жемістерінің жалпы фенолды сығындысының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіште р	Серия	Зерт- теу әдіс- тері	Спецификац ия: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г сығындыдағы бактериялар дың жалпы саны	Ә. 11. 2013	ҚР МФ I, 1т., 5.1.4, 3В категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>4</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығын- дыдағы ашытқы және зең саңырауқұ- лақтарының жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама- ларда аспады	Барлық сынама- ларда аспады	Барлық сынама- ларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробакте- риялар мен басқа да граммтеріс бактериялар- дың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама- ларда аспады	Барлық сынама- ларда аспады	Барлық сынама- ларда аспады
4. 1 г сығындыда <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococ- cus aureus</i> бактериялар ы			Болмауы керек	Барлық сынама- ларда болмады	Барлық сынама- ларда болмады	Барлық сынама- ларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынама- ларда болмады	Барлық сынама- ларда болмады	Барлық сынама- ларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда, келесі бақылау 9 айдан соң жасалды						

Кесте 23 – Маклюр жемістерінің жалпы фенолды сығындысының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г сығындыдағы бактериялардың жалпы саны	Б. 11. 2013	ҚР МФ I, 1т., 5.1.4, 3В категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>4</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығындыдағы ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
4. 1 г сығындыда <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

Жоғарыда берілген 15-20 кестелердегі қалыпты жағдай режимінде маклюржемісінің жалпы фенолды сығындыларының үш сериясын тұрақтылыққа зерттеу нәтижелері, - сыналған үлгілердің сапа көрсеткіштерінің тұрақты екенін көрсетеді. Келтірілген нәтижелер бойынша сығынды сапа көрсеткіштерінің ауытқулары уақыт өте келе айтарлықтай өзгерістерге ұшырамағандығын көрсетті. Яғни, Маклюр сығындысының сапасына жасалған тұрақтылық спецификациясы ауытқу нормаларына сай келді.

Қорытындылай келгенде, шартты сақтау мерзімін 24 айдан көп деп есептеуге болады.

### **3.13 Маклюрдiң жалпы фенолды қосылысы сығындысының жедел уыттылығын анықтау**

#### **Материалдар мен әдістер**

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, күрең маклюраның жалпы фенолды сығындысының жедел уыттылығын анықтау барысында 500 мг/кг дозасын енгізгенде жануарлардың мінез-құлқында өзгерістер, тырысу белгілері байқалмады. Аталған сығындының 700 мг/кг дозасын енгізгенде жануардың жалпы жай-күйіне әсер етпеді. Ақ тышқандар белсенді күйінде қалды, терісі жұмсақ, бұлшық ет тонусы және тәбеттері қалыпты болды. Сары маклюра сығындысының 1000 мг/кг дозада тері астына енгізгенде 2 сағат бойы жануарлардың мазасыздануы, қозғалысының бұзылуы, әлсіздік байқалды, жануарлардың 100% тірі қалды. Ал, аталған сығындыны жануардың 1 кг салмағына 2000, 5000 мг дозаларын тері астына енгізгенде жануарлардың қозғалысының бұзылуы, біршама тырысулар пайда болды, дегенмен жануарлар 100% жағдайда тірі қалды. Келесі күні жануарлардың қалыпты жағдайда болды, тырысулар байқалмады, қозғалысы, тамақтануы қалыпты болды. 10 күн бойы жануар өлімі тіркелген жоқ. Салыстырмалы препарат ретінде қабынуға қарсы әсері бар дәрілік қырмызыгүл гүлдерінің сығындысының 500, 700, 1000, 2000, 5000 мг дозаларын жануарлардың кг салмағына енгізгенде жануарлар 100% жағдайда тірі қалды. Улану белгілері байқалмады. Сонымен, сары маклюра мен қырмызыгүл гүлдері сығындысының уыттылығы аз болғаны байқалды. Осыған байланысты екі сығындының да ЛД50 есептеу мүмкіндігі болған жоқ. Сондықтан, зерттелген сары маклюра сығындысының уыттылығы аз деп есептеуге болады.

**Қорытынды.** Зерттеу барысында, күрең маклюра сығындысының уыттылығы төмен болғаны анықталды. Сондықтан, аталған сығындының қабынуға қарсы, санырауқұлақтарға қарсы әсерлерін анықтауға терең зерттеулер жүргізуге ұсынылуы мүмкін. Зерттеу,- Қазақ ұлттық медицина университетінде жүргізілді.

### **3.14 Күрең маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолдық сығынды негізінде тәжірибелік капсула жасау**

Әдеби көздерден күрең маклюр жемістерінен алынған екіншілік метаболиттердің антиоксиданттық қасиетке ие екені мәлім. Аталмыш қасиеті болғандықтан, жалпы фенолдық субстанцияны қатерлі ісіктермен күресу үшін немесе алдын алу үшін қолдануға болады деген болжам бар. Сондықтан субстанцияны ауру ошағына бағыттап жіберуге мүмкіндік беретін дәрілік қалып жасау қажеттігі туды. Аталған талаптарды ескеріп, жалпы фенолдық сығындыдан капсула түріндегі тәжірибелік дәрілік қалыпты жасауды жөн көрдік. Тәжірибелік капсуланың атауын шартты түрде «МА7» деп атадық.

«МА7» капсулаларын жасау барысында маклюрдiң жалпы фенолды сығындысының технологиялық қасиеттерін (гигроскопиялығын, ылғалдылығын, сусымалдылығын, еру уақытын) ескердік. Маклюрдiң жалпы фенолды сығындысы сарғыш-жасыл түсті аморфты ұнтақ. Құрғақ сығындының гранулометриялық қасиетін келесі тәсілдермен анықтадық:

экспериментті жұмыстар барысында бір-бірінің астында кезекпен орналасқан 3; 2; 1; 0,5; 0,2 мм елегіштер орналастырдық. 100,0 г зерттеу объектісін жоғарғы елегішке салдық. Елегіштерді 5-7 минут шайқау барысында елегіштерді жеке-жеке алып, әр елекке түскен объектінің пайыздық мөлшерлерін анықтадық.

Маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолды сығындысы субстанциясының технологиялық қасиеттерін анықтау барысында,- себілу тығыздығы мен сусымалдылығы және ылғал қалдығы зерттелді.

Себілу тығыздығы 5,0 г субстанцияны өлшегіш цилиндрге салып, 5 минут қондырғы арқылы сілкілейміз. Себілу көлемін келесі формула арқылы есептедік:

$$P = \frac{0.005}{V};$$

Мұндағы: P- себілу салмағы, кг\м<sup>3</sup>,

V – сілкілеуден кейінгі субстанцияның көлемі, м<sup>3</sup>.

Субстанция сусымалдылығын анықтау барысында,- 30,0 г субстанцияны арнайы сілкілеу құрылғы воронкасына салып, құрылғы мен уақыт өлшегішті бір мезетте қостық. 20 секунд сілкілеуден кейін субстанцияның қанша мөлшерінің- қабылдағышқа түскендігін анықтаймыз. Сусымалдылықты анықтауды бес мәрте қайталадық. Субстанция сусымалдылығын келесі формула арқылы анықтадық:

$$V = \frac{m}{\tau - 20};$$

Мұндағы: V- сусымалдылық, г\сек;

m- субстанция мөлшері, г;

τ – зерттеу уақыты,- секундпен.

**Ылғал қалдығы** субстанцияның басты қасиеттерінің бірі, себебі ол дәрілік заттың себілу көлеміне және сусымалдылығына тікелей әсер етеді. Ылғал қалдығын салмақ өлшеу әдісімен анықтадық. 100-105 °С тұрақты салмаққа дейін кептірдік. Кептіргенге дейінгі және кейінгі салмағының айырмасы пайыздық мөлшермен ылғалдылық көрсеткіші болды. Зерттеу нәтижелері төменде көрсетілген (кесте 24)

Кесте 24 – Жалпы фенолды сығынды субстанциясының технологиялық қасиеттері

Сипаттама	Өлшем бірлік	1	2	3
Ылғал қалдығы	%	3,4±0,05	3,2±0,05	3,3±0,05
Сусымалдылығы	кг/с	0,20±0,05	0,21±0,05	0,19±0,05
Себілу тығыздығы	г/с	0,46±0,05	0,44±0,05	0,46±0,05

Технологиялық қасиеттерін зерттеу,- субстанцияның аз гигроскопиялығын, сусымалдылығының төмендігін көрсетіп, көмекші заттардың көмегін талап ететіндігін көрсетті.

Бірнеше эксперименттік зерттеулер нәтижесінде келесі көмекші заттарды қолдандық: микрокристаллды целлюлоза РН 101, аэросил 200, магний стеараты. Тайғақтық және сусымалдылық қасиеттерін арттыру мақсатында магний стеаратын қолдандық.

Алынған мәліметтер қолданылған заттардың біркелкілігі мен капсулалау массасының өндірісте қолданылатын құрылғыларға қажетті жақсы сусымалдылығын көрсетті. Мәліметтері төменде келтірілген ( кесте 25).

Кесте 25 – «МА7» капсуланың қосымша заттарының технологиялық қасиеттері

Қосымша заттар атауы	Себу тығыздығы, г/мл	Сусымалдағы, г/с
Микрокристаллды целлюлоза РН 101	0,392	0,469
Аэросил 200	0,350	1,923
Магний стеарат	0,14	0,028

«МА7» капсулаларының тиімді технологиялық құрамын анықтау барысында қосымша заттардың физика-химиялық қасиеттеріне байланысты 4 модельді композициялары жасалып, әсер етуші негізгі субстанция барлығында бір дозада қалды. Модельдік құрамдардың өндірістік кезеңдері мен сапасын бақылау барысында кейбір құрамдардың МФ талаптарына сай келмейтіні анықталып, Капсулаларға арналған талаптарға сәйкес таңдалған оптималды модельдік құрамының көрсеткіштері төменде көрсетілген (кесте 26).

Кесте 26– «МА7» Капсулаларына арналған талаптарға сәйкес таңдалған оптималды модельдік құрамының көрсеткіштері

Сипаттамасы	Зерттеу әдістері	НҚ талаптары	Нәтижелері
Сипаттама	Көзбен	Жұмсақ, мөлдір емес, құрамы қанық жасыл-сары түсті	Жұмсақ, мөлдір емес, құрамы қанық жасыл-сары түсті
Орташа салмақтан ауытқуы және құрамының орташа салмағы	МФ 1 т., 244 б.	80,0 мг ± 10 % Орташа салмақтан ауытқуы 20 капсуладан 18 де ± 10,0 %, 20 капсуладан екеуінде ± 20,0 %	77,8 мг 20/20: - 6,2 % + 8,3 %
Ыдырауы	МФ 1 т., 236 б.	30 мин артық емес	7 мин 25 сек
Кептірудегі салмақ жоғалтуы	МФ 1 т., 236 б.	Сәйкес келуі қажет	3,5 %

Бірқатар зерттеу жұмыстарының нәтижесінде «МА7» капсулаларының оптималды құрамы мен рационалды технологиясын ұсындық:

Бір капсуланың құрамы граммен:

Жалпы фенолды сығынды – 0,05

Микрокристаллды целлюлоза РН 101 – 0,025

Магний стеарат – 0,0010

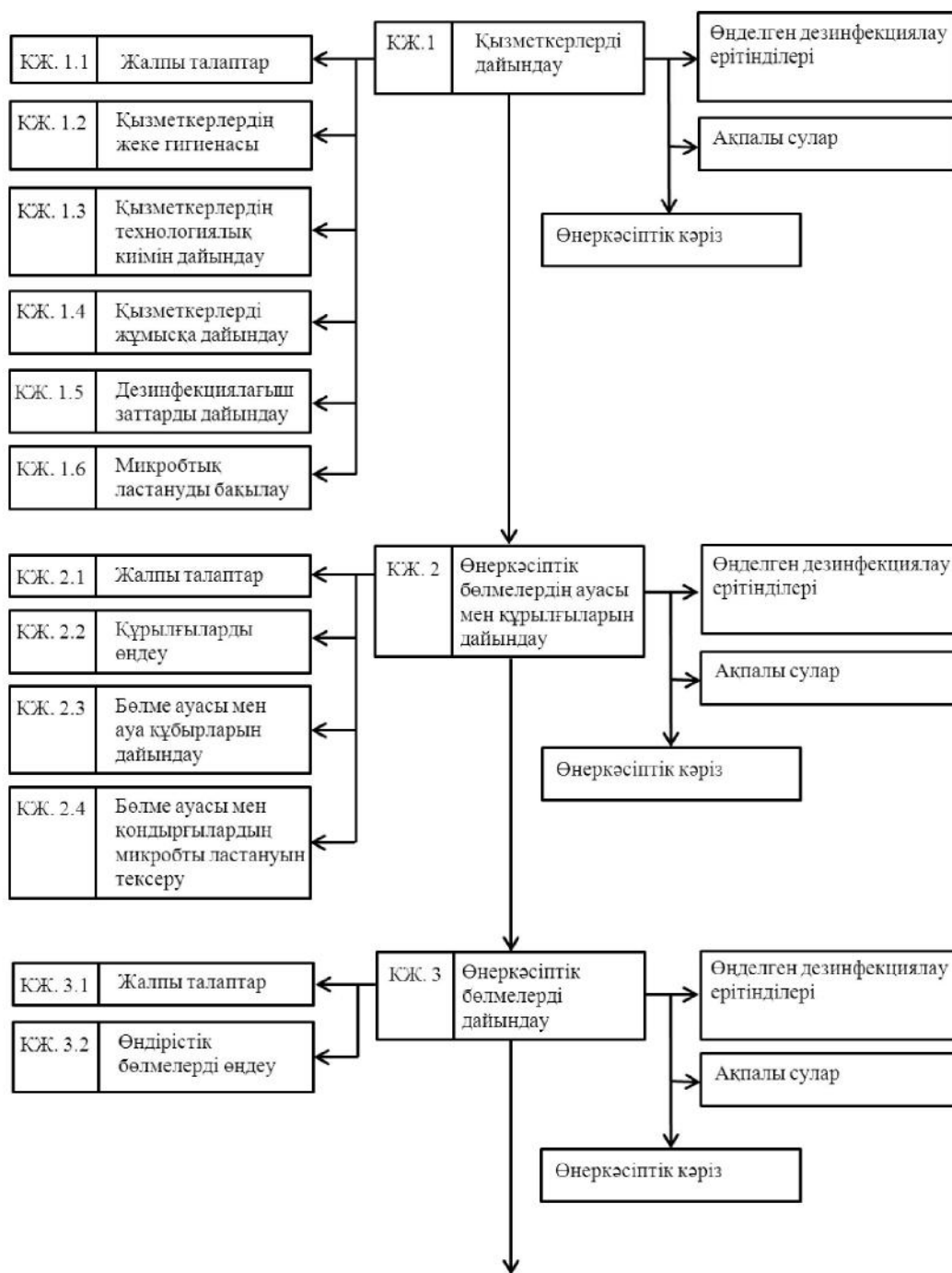
Аэросил 200 – 0,0006

$m_{\text{капс}}$  – 0,084 г.

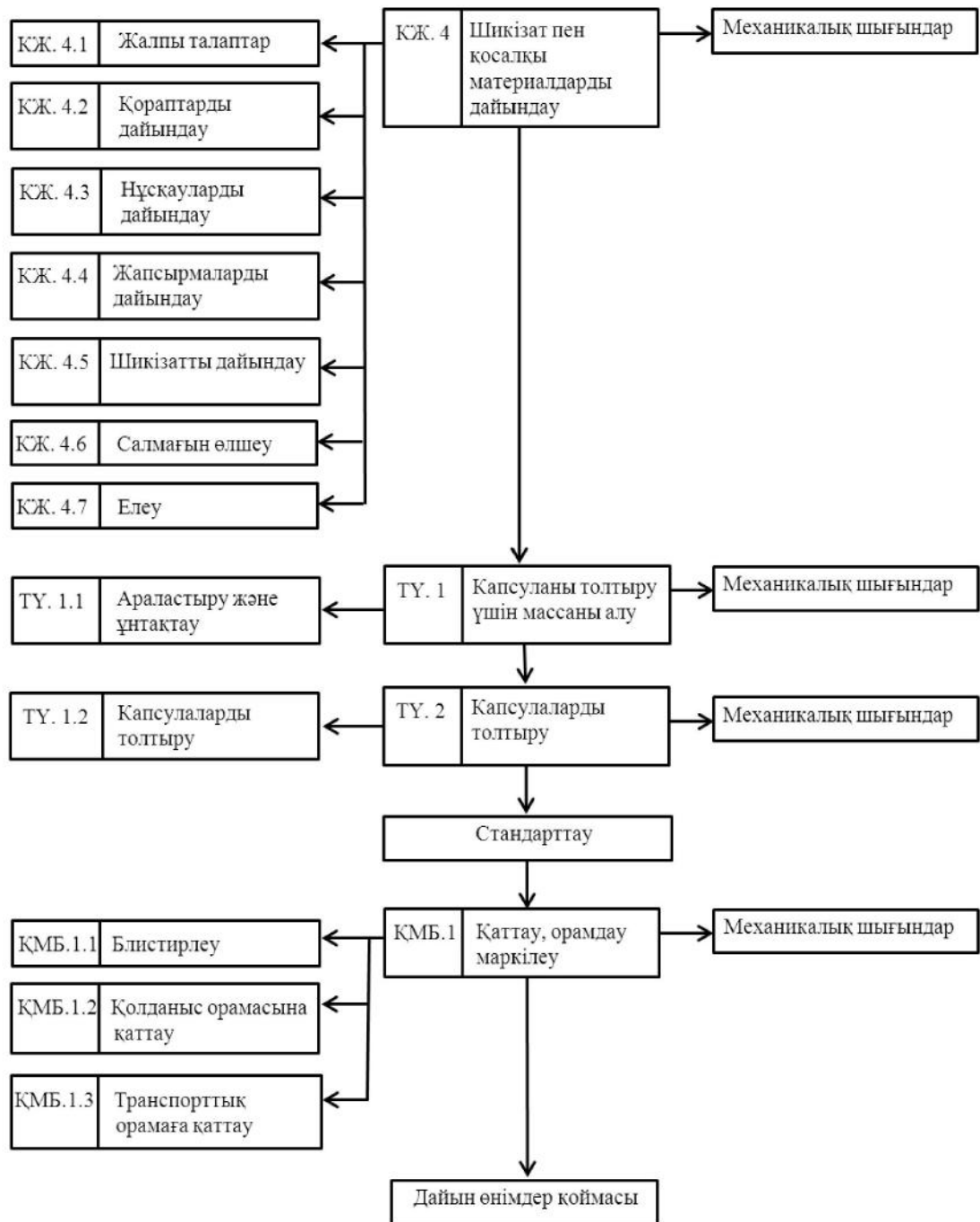
Капсулаларды стандарттау барысында бірқатар фармацевттік параметрлері МФ XI талаптарына сай зерттеліп, сапа спецификациясында көрсетілген.

Маклюрдің жалпы фенолдық сығындысынан капсула алудың технологиялық сызбанұсқасы төменде келтірілген (сурет 88).

**Маклюдің жалпы фенолдық сығындысынан капсула алудың технологиялық сызбанұсқасы**



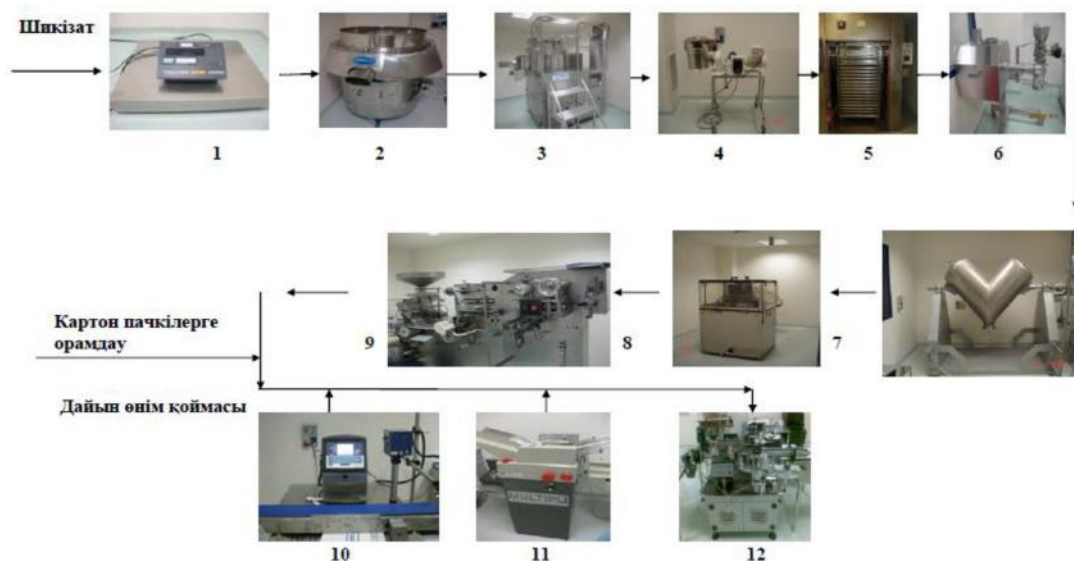
Сурет 88 – «МА7» капсуласын алудың технологиялық сызбанұсқасы, бет 1



Сурет 88, бет 2



### 3.14.1 «МА7» капсулаларын алудың аппаратуралық сызбанұсқасы



Сурет 89 – «МА7» капсулаларын алудың аппаратуралық сызбанұсқасы

1. Шикізат өлшейтін таразы
2. Елеуге арналған елек
3. Ылғалдауға арналған араластырғыш
4. Ылғал гранулауға арналған гранулятор
5. Гранулаларды кептіруге арналған кептіргіш камера
6. Құрғақ гранулалауға арналған гранулятор
7. Құрғақ ұнтақты араластыруға арналған V-тәріздес араластырғыш
8. Капсуланы толтыратын қондырғы
9. Орамдайтын құрылғы
10. Сериясы мен жарамдылық мерзімін таңбалайтын қондырғы
11. Анықтамаларды қоймалауға арналған қондырғы
12. Галограммаларды жабыстыратын қондырғы

#### **«МА7» капсулаларын алудың технологиялық сызбанұсқасының мәлімдемесі**

«МА7» капсулаларын әзірлеудің технологиялық үрдісі мынадай кезендерден тұрады:

1. КЖ - 1. Қызметкерлерді дайындау;
2. КЖ – 2. Қондырғыларды дайындау;
3. КЖ – 3. Өндірістік бөлмелерді дайындау;
4. КЖ – 4. Шикізат пен көмекші материалдарды дайындау;
5. ТҮ – 1. Капсуланы толтыру үшін массаны алу;
6. ТҮ – 2. Капсулаларды толтыру;

7. ҚМБ - 1. Қаттау, орамдау, маркілеу.

### **КЖ. 1. Қызметкерлерді дайындау.**

КЖ. 1.1. Жалпы талаптар.

Жұмысқа жаңадан қабылданбақшы қызметкерлер «Қызметкерлердің медициналық тексерістен өту тәртібі» атты нұсқауға сәйкес медициналық байқаудан өтеді.

Медициналық тексеруден міндетті түрде өтуге тиіс лауазымдар тізімі «Медициналық тексерістен өтуге тиіс қызметкерлердің лауазымы» атты нұсқауда жазылған.

Дәрілік заттарды өндіруге қатысты негізгі немесе қосалқы үрдістерге қатысы бар қызметкерлердің барлығы периодты оқудан өтеді, қызмет барысында арнайы қондырғылармен жұмыс жасайтын қызметкерлер өзінің жұмысына қатысты арнайы оқытылады, ал жұмысында оқылықтар табылған бөлімшелердің қызметкерлері шұғыл оқытудан өтеді. Барлық оқыту жұмыстары «Оқыту жүйесін басқару» нұсқауына сәйкес іске асырылады.

Өнеркәсіп басшысы «Оқыту жүйесін басқару» нұсқауына сәйкес, кәсіби біліктілігін дамыту үшін, қызметкерлерін арнайы кәсіби оқу орныдарында сырттай оқытады.

Өнеркәсіп басшылығы «Оқыту жүйесін басқару» нұсқауы бойынша, қызметкерді өз лауазымына сәкес біліктігін тексеру мақсатында, аттестациядан өткізеді.

Өндірістік бөлмелерде жұмыс жасайтын қызметкерлер жұмыс орындарына «Адамдар мен материалдардың қозғалыс сызбанұсқасы» атты нұсқауға сәйкес барады. Ол нұсқаулар әрбір қабатта ілініп тұрады. Қызметкерлер өндірістік бөлмелерге кіріп-шықпастан бұрын, аталған нұсқау талаптарын орындайды.

Келушілер өндіріс орнында тек уәкілетті тұлғаның рұқсатымен, өнеркәсіп қызметкерлерімен бірге ғана жүре алады. Олар «Қызметкерлердің өнеркәсіптің бөлмелеріне кіру/шығу реті» және «Қолды жуу, гигиеналық өңдеу және қолғаптарды қолдану» нұсқауларының талаптарын орындайды.

КЖ. 1.2. Қызметкерлердің жеке гигиенасы.

Таза өндірістік бөлмелерде жұмыс жасайтын қызметкерлер «Қызметкерлердің медициналық тексерілуден өту реті» атты нұсқауға сәйкес күнделікті байқаудан өтеді.

КЖ. 1.3. Қызметкерлердің технологиялық киімін дайындау.

Өндірістік өнеркәсіпте, атап айтқанда, «D» класс тазалығын талап етілетін бөлмелерде жұмыс жасайтын қызметкерлер, жұмыс орнында және аралық аймақта «Кәсіпорын бөлмелеріне қызметкерлер мен келушілердің кіру/ шығу тәртібі» нұсқауында көрсетілген түстері бойынша ажыратылатын технологиялық өндірістік киім киеді. Соған қоса, қызметкерлер кірлеген киімін немесе ауыстыратын уақыты келген киімін таза киімге алмастырады, ал арнайы қоғаныс құралдары мен аяқ киімін өздері тазалайды, оның бәрі «Өндірістік киімді және аяқ киімді тазалау» нұсқауына сәйкес орындалады.

КЖ. 1.4. Қызметкерлерді жұмысқа дайындау.

Әрбір қызметкер жаңадан жұмысқа қабылданған кезде немесе өндірістік бөлмеге келушілер өндіріс бөлмесіне кірместен бұрын «Жұмыс жайлы ақпарат»

атты нұсқауға сәйкес, өндірістік бөлмелерде жұмыс жасайтын қызметкерлердің өзін-өзі ұстауы жайлы біріншілік оқудан өтеді.

КЖ. 1.5. Дезинфекциялағыш заттарды дайындау.

Дезинфекциялағыш ерітінділер ретінде келесі заттар қолданылады:

- 0.5% жуғыш зат қосылған 3% сутегі асқын тотығы ерітіндісі;
- хлорамин Б-ның 1% ерітіндісі;
- дегминнің 1% ерітіндісі.

КЖ. 1.6. Микробтық ластануды бақылау.

Еденнен, жұмыс үстелінен, қызметкерлердің жуынатын жерінен және т.б. жерлерден сынамалар алынып, микробиологиялық зерттеуге тапсырылады.

**КЖ. 2. Өнеркәсіптік бөлмелердің ауасы мен құрылғыларын дайындау.**

КЖ. 2.1. Жалпы талаптар.

Барлық жабдықтар тізімі «Өндірістік жабдықтар мен инженерлік жүйелердің кодталуы» нұсқауына сәйкес құрастырылады және таңбаланады. Өндірістік жабдықтар «Өндірістік жабдықтардың эксплуатациясы» нұсқауына сәйкес қолданылады, тазаланады, техникалық бақылаудан өтеді және жөнделеді. Дәрілік препараттар өндірісінде барлық өнеркәсіптік жабдықтар технологиялық үрдісте қолдану ретімен тағайындалған орнында орналасады.

КЖ. 2.2. Құрылғыларды өңдеу.

Өлшеу құралдары, өндірістік жабдықтар, жазатын және бақылайтын құралдар «Өндірістік жабдықтарды растау және калибрлеу» атты нұсқауына сәйкес уақытылы расталады және калибрленіп тұрады. Өндірістік жабдықтарда, «Оқыту жүйесін басқару» нұсқауына сәйкес, классификацияланған өндірістік бөлмелерде және өндірістік жабдықтарда жұмыс жасау тәртібіне қатысты арнайы оқытылған және сол жабдықтармен жұмыс жасауға рұқсат алған операторлар ғана жұмыс жасай алады. Өндірістік жабдықтарды, «Оқыту жүйесін басқару» нұсқауына сәйкес, классификацияланған өндірістік бөлмелерде жұмыс жасау тәртібі және өндірістік жабдықтарды жөндеуге қатысты арнайы оқытылған және сол жабдықтарды жөндеуге рұқсат алған механиктер ғана жөндей алады. Олар жұмыс жасамастан бұрын, «Қызметкерлер мен келушілердің өндірістік кәсіпорынға кіру/шығу тәртібі», «Қолды жуу, гигиеналық өңдеу және қолғаптарды қолдану» және «Жабдықтарды жөндеу және техникалық қызмет көрсету» нұсқауларының талаптарын орындауға міндетті.

КЖ. 2.3. Бөлме ауасы мен ауа құбырларын дайындау.

Суды дайындау жүйесі, ауаны дайындау және алмастыру жүйесі және қысылған ауаны дайындау жүйесі сияқты инженерлік жүйелер «Инженерлік жабдықтарды қолдану және тіршілікті қамтамасыз ету жүйелеріне» сәйкес жұмыс жасайды.

КЖ. 2.4. Бөлме ауасы мен қондырғылардың микробты ластануын тексеру.

Сырттан кіретін және циркуляциялық ауаны фильтрлеуші камералардан микробиологиялық ластануын бағалау үшін, сынамалар алынады.

**КЖ. 3. Өнеркәсіптік бөлмелерді дайындау.**

КЖ. 3.1. Жалпы талаптар.

Кәсіпорынның барлық бөлмелері «Өндірістік бөлмелердің кодталуы» нұсқауына сәйкес тізімделген және таңбаланған.

Әрбір «Д» тазалық класына Спецификация әзірленген.

Өндірістік бөлмелер «Өндірістік бөлмелерді пайдалану» нұсқауына сәйкес қолданылады және тазаланады.

Барлық өнеркәсіптік бөлмелер өзінің тағайындалуына сәйкес, дәрілік препараттарды өндірудегі технологиялық үрдістің ретімен қолданылады.

Материалдық және адам ағымының сызбалары әрбір қабатта ілінген.

Бөлмеде бөгде заттардың болмауы тексеріледі.

КЖ. 3.2. Өндірістік бөлмелерді өңдеу

Өндірістік бөлмелер күнделікті 0.5% жуғыш зат қосылған 0.5% сутегі асқын тотығының ерітіндісімен жуылады. Аптасына I реттен кем емес жиілікпен панельдер, есіктер, терезелер мен вентиляциялық ауа үрлегіштер сүртіледі. Еденді залалсыздандыру үшін 1% хлорамин Б ерітіндісі қолданылады. Түбегейлі тазалау айына бір рет жүргізіледі.

**КЖ. 4. Шикізат пен қосалқы материалдарды дайындау**

КЖ. 4.1. Жалпы талаптар.

Қоймада немесе өндірістік бөлмелерде шикізат пен қосалқы материалдардың дайындалуы келесі нұсқайларға сәйкес болуы тиіс:

«Шикізат/орамдау материалдарын қабылдау»;

«Шикізат/орамдау кіріс материалдарын тазалау»;

«Қоймада тасымалдау»;

«Орамдау материалын дайындау»;

«Қойма бөлмелерінде температуралық режимді бақылау».

Шикізаттың жарамдылық мерзімі, орамының бүтіндігі, атауының сәйкестігі, жалпы көзге көрінетін ауытқулары болмауы тексеріледі.

КЖ. 4.2. Қораптарды дайындау.

Қорап пачкілері жиналған күйде қағаз бумаларда жеткізіледі.

Пачкілерге өндірген дата, серия шифрі, жарамдылық мерзімі басылады. Ол үшін, «VIDEOJET 43S» таңбалаушы қондырғысы қолданылады.

Ол қондырғыны реттеу, сериясын, шығарылған күні мен жарамдылық мерзімін енгізу «VIDEOJET 43S» таңбалаушы қондырғысын қолдану және тазалау» нұсқауына сәйкес жүзеге асырылады.

Мөрленген пачкілер жиналған сайын оларды пластик жәшіктерге салып, ҚМБ 1.2 операциясына жібереді.

Жұмысқа алынған пачкілер санын мастер серия хаттамасында жазады.

Қораптардың бүтіндігі, дымқыл болмауы және жалпы сипаттары тексеріледі.

КЖ. 4.3. Нұсқауларды дайындау.

Нұсқаулар қағаз орамдарда келеді. Нұсқауларды ҚМБ 1.2 кезеңіне дайындау үшін, оларды картон пачкілерге «MULTIPLIFM 384 F» маркалы қондырғы арқылы жинақтайды.

Қондырғыны реттеу мен нұсқауларды жинақтау «MULTIPLIFM 384 F» нұсқауларды жинақтауға арналған қондырғыны қолдану және тазалау» нұсқауына сәйкес жүргізіледі.

Жинақталған нұсқаулар арнайы камераға салынады, ол толған соң пластик жәшікке салып, орамдау операциясына (ҚМБ 1.2) жіберіледі.

Жұмысқа алынған нұсқаулар саны санын мастер серия хаттамасында жазады.

КЖ. 4.4. Жапсырмаларды дайындау.

ҚМБ 1.3 операциясында шет жақтары жолақтанған картон қораптарға топтық жапсырмаларды шаптайды.

КЖ. 4.5. Шикізатты дайындау

Шикізатты орамынан алып, жуып, сүртеді. Егер арасында езілген, көгерген немесе басқа да ауытқулары бар шикізат табылса, оларды алып тастайды.

КЖ. 4.6. Салмағын өлшеу.

Шикізаттың салмағын цехтағы арнайы таразысы бар, қатты дәрілік формаларды өлшеуге арналған бөлмеде өлшейді. Шикізат орамының ауа тығынында жасыл жапсырманың болуын тексереді. Шикізатты ауа тығынынан өлшеу бөлмесіне пластик паллеттерге салып тасымалдайды. Кейін материалдарды біртіндеп, өлшеу бөлмесіне тасымалдайды. Алдымен қосалқы заттарды өлшейді. Маклюр жемісінің жалпы фенолды сығындысын соңғы кезекте өлшейді. Әрбір салмағы өлшенген шикізат атауына өлшеу жапсырмаларын шаптайды. Өлшеу кезінде таза полиэтиленді пакеттер мен таза қалақтар пайдаланылады. Өлшенген шикізатты оңаша пластик паллетқа салып, оған атауы мен дайын өнім сериясы жазылған жапсырманы шаптайды.

КЖ. 4.7. Елеу.

Компоненттерді елеу вибрациялық електе жүргізіледі. Диаметрі 0.5 мм ауыстырмалы тор қойылады. Елеу барысында «ROTOWEST VIBROWEST вибрациялық елегімен жұмыс жасау және тазалау» атты нұсқау басшылыққа алынады.

Елек астына елеуден өткен материалдарды жинау үшін таза пакет қойылады. Еленген материалы бар пакет таңбаланады.

Елеуден өтетін материалдар:

- жалпы фенолды сығынды;
- микрокристаллды целлюлоза РН 101
- аэросил 200;
- магний стеараты.

Жасалған жұмыс жайлы мәліметтерді оператор мен контролер серия хаттамасында жазады.

## **ТҮ. 1. Капсулаларды толтыру үшін массаны алу.**

ТҮ. 1.1. Араластыру және ұнтақтау.

Араластыру және ұнтақтау үрдісі «500 литрге арналған V-тәріздес құрғақ ұнтақты араластырғышты қолдану және тазалау» нұсқауына сәйкес, V-тәріздес құрғақ ұнтақты араластырғышта жүзеге асырылады. Араластырғышқа еленген компоненттер, жалпы фенолды экстракт және аэросил 200 салынып, 20 минут араластырылады, кейін, магний стеараты салынып, тағы 7 минут араластырылады.

Қондырғыны қосар алдында, қызметкерлерге араластырғыштың жұмыс аумағында тұруына тиым салынады, сондықтан аталмыш аумақ қорғаныс

қоршаумен оңашаланған болуы тиіс. Соған қоса, қызметкерлерге араластырғыштың жұмысы тоқтағанша, оның жұмыс аумағына еруге тиым салынады.

«Жартылай фабрикаттардан, аралық, дайын өнімдерден және орамдалған өнімнен сынамаларды алу» нұсқауына сәйкес, дайындалған қоспаны қондырғыдан шығармастан бұрын, одан сынама алынып, Сапаны Бақылау бөлімшесіне (СББ) жіберіледі, онда белсенді заттың біркелкілігі мен сандық мөлшері тексеріледі.

СББ рұқсат алған соң, массаны екі рет қабатталған полиэтиленнен жасалған қапқа салады, ал қапты тасымалдаушы ыдысқа салып, салмағын өлшейді. Ыдысқа «Жартылай фабрикат» деген жапсырма шапталады.

Өндіріске жауапты тұлға серияның өндірістік есебінде атқарылған жұмыс жайлы мәлімдеме жасайды. Ары қарай, масса ТҮ. 2, капсулаларды толтыру кезеңіне жіберіледі.

## **ТҮ. 2. Капсулаларды толтыру.**

### **ТҮ. 2.1. Капсулаларды толтыру.**

Капсулаларды толтыру, «ZANASI AZ-40» капсулаларды толтыруға арналған сашинаны пайдалану және тазалау» нұсқауына сәйкес, ZANASI AZ-40 толтыру машинасында жүргізіледі.

Барлық капсулаларды толтырмастан бұрын, алдымен олардың шағын, сынақ партиясын шығарады, СББ контролеры олардың сыртқы түрі мен орташа массасын тексереді.

Капсулалардың сапасы қанағаттанарлық болса, қалған капсулаларды толтыру жүргізіледі. Ал, егер капсулалар сыртқы түрі, массасы бойынша талаптарға сай келмесе, «ZANASI AZ-40» капсулаларды толтыруға арналған сашинаны пайдалану және тазалау» нұсқауына сәйкес толтыруды дозалайды және реттейді.

Капсулалардың сыртқы түрін СББ контролеры жай көзбен тексереді.

Капсулалардың орташа массасын СББ контролеры әр 30 минут сайын 10 капсуланы аналитикалық таразыда өлшеу арқылы анықтайды.

Капсулаларды толтыру кезінде, оператор бункерлардың капсулаларды толтыратын қоспамен толы болуын қадағалап отырады. Бұл қоспаның матрицаға біркелкі толтырылуын қамтамасыз етеді, ол өз кезегінде, жекелеген капсулалардың массасының орташа массадан ауытқуын азайтады.

Капсулаларды екі қабатталған полиэтилендік қаптарға салып, ары қарай тасымалдаушы ыдысқа салады, сосын салмағы өлшенеді. Ыдысқа ФП 112 «Жартылай фабрикат» деген жапсырма шапталады. СББ контролеры, толық зерттеу жасау үшін, әрбір сериядан орташа сынама алады. Сосын капсула салынған контейнерлар мөрленеді.

Өндіріске жауапты тұлға серияның өндірістік есебінде атқарылған жұмыс жайлы мәлімдеме жасайды.

Сапасы жайлы оң нәтиже алған соң, капсулалар ҚМБ кезеңіне жіберіледі.

Сәйкес нұсқаулар:

«Өнімді өндірістік бөлімшеде тасымалдау»;

«Жартылай фабрикаттарды жеткізу»;

«Өнімді өндірістен қаттау бөліміне жеткізу».

### **Стандарттау.**

Өнім стандартталады.

### **ҚМБ. 1. Қаттау, орамдау, маркілеу.**

ҚМБ. 1.1. Блистерлеу.

Капсулаларды блистерлеу, «PHARMAPACK-150 EX» блистерлеуші-орамдаушы машинасын қолдану және тазалау» нұсқауына сәйкес, «PHARMAPACK-150 EX» атты блистерлеуші-орамдаушы машинада жүзеге асырылады.

Жұмысты бастамастан бұрын тексерілетін заттар:

- жұмыс орнының тазалығы;
- жұмыс орнында бөгде заттардың болмауы;
- бункердың, қалып беруші және терможелімдеуші барабанның, өшіретін штамптың тазалығы;
- автоматтың қозғалмалы бөлшектерінің жарамдылығы;
- целлофаннан жасалған қаптардағы капсулалардың алюминий поддоннан блистерлеп қаптау бөлмесіне келіп тұруы;
- сақтық шаралардың қатаң сақталуы;
- кіріп/шығу желдету жүйесінің жұмыс жасап тұруы;
- терможелімдеуші барабанға күйіп қалмау үшін, қалып жасаушы барабанға үлдірді салар кезде және терможелімдеуші түйінге фольганы немесе үлдірді енгізгенде қауіпсіздік шаралардың сақталуы;

Өрт шыққанда немесе авария болғанда, автоматты «СТОП» кнопоксын басып, тоқтату керек, цех бастығына болған оқиғаны жеткізіп, өртті өрт сөндіруге арналған құралдармен сөндіруге керек.

Термопластты поливинилхлоридтен жасалған үлдір баудан шешіліп, ұялардың қалпын жасау механизміне беріледі, онда қыздырушы элементпен қыздыру арқылы және вакуумдау арқылы қалып жасаушы барабанда үлдірлерде ұялар қалыптасады.

Бункердан келіп тұрған капсулалар бергіш арқылы ұяшықтарға салынады.

Сосын, үлдір капсулалармен бірге терможелімдеуші механизмге жіберіледі, онда сонымен бірге бір жағынан терможелімденуші лак жағылған алюминий фольгасы да жеткізіліп, үлдірмен желімденеді. Блистерлеуші қаттамада кодты енгізетін механизм арқылы серия номеры және жарамдылық мерзімі таңбаланады.

Капсулалармен бірге блистерлеуші таспа, арнайы механизм арқылы кесуші штамп көмегімен кесіледі.

Блистерлар қаттау операциясына (ҚМБ 1.2) қабырғадағы арнайы саңылау арқылы жеткізіледі.

Блистерлардың бүтіндігі, әрбір 2-3 сағат сайын блистерларды тексеру қондырғысында тексеріліп тұрады. Ол үшін 4 блистерді көк түсті су құйылған эксикаторға салынып, су вакуумын және насосты қосып 1-2 минут ұстайды.

Нәтижелер дұрыс болған жағдайда, жұмысты жалғастырады. Ал егер, блистер бояуды өткізген болса, блистерлеуші-орамдаушы қондырғыны тоқтатып, ретке келтіреді, себебі блистерлар бүтін болуы керек.

ҚМБ. 1.2. Қолданыс орамасына қаттау.

Жұмысты бастамастан бұрын тексеріледі:

- Жұмыс орнының тазалығы, бөгде заттардың болмауы, алдыңғы сериядан қалған шикізат немесе материалдардың қалдығының болмауы;

- Дайындалған шикізаттың бүтіндігі мен көмекші материалдардың жеткіліктігі;

Қаптан шығаруды, жұмысшылардың, қондырғылардың, бөлме ауасының микробтармен ластанбауы үшін, қаттау жүргізілетін бөлмеден бөлек, арнайы бөлмеде іске асырады.

Орамдауға серия номері, шығарылған уақыты, жарамдылық мерзімі жазылған картон бумалары мен қолданыс нұсқаулары дайындаушы бөлімшеден арнайы пластик жәшіктерде жеткізіледі.

Жеткізілген блистерлар көзбен тексеріледі.

Сапасыз блистерлар алынып тасталады, ал талаптарға сәйкестері тасымалдаушы таспа арқылы қаттайтын үстелге жеткізіледі.

Бүйірлері желімденген картон пачкасының түбі жабылады.

Пачкіге блистер мен препаратты қолдану нұсқауын салып, бетін жабады.

Пачкіні екі жағына «ERDA» галограмма жабыстыруға арналға этикеткалаушы қондырғыны қолдану және тазалау» нұсқауына сәйкес, «ERDA» галограммалаушы қондырғы арқылы, галограмма жабыстырады.

Дайындалған қолданыс қаттамаларын тасымалдаушы таспа арқылы ҚМБ 1.3 операциясына жіберіледі. Әрбір 2 сағат сайын СББ контролеры таңдамалы түрде блистер мен қораптағы жазудың сәйкестігін тексеріп тұрады. Серия номері, шығарған уақыты және жарамдылық мерзімі барлық жерде бірдей болуға тиіс.

Контрольды жазбалар мен мәліметтер серия хаттамасында жазылады және оған тексерген адамның қолы қойылады.

ҚМБ. 1.3. Транспорттық орамға қаттау.

Топтап орамдау үшін қораптар мен скотч таспалары оларды бумадан алған бөлмеден жіберіледі.

Сонымен қоса, орамдауға серия номеры, шығарылған күні және жарамдылық мерзімі жазылған заттаңбалар тобы жіберіледі.

Пачкілермен толтырылған қораптар, топтап орамдау үшін, жабысқақ таспамен жолақтайды.

Жабық картон қораптарға, әрқайсысының алдыңғы жағына, 1-ден топтық заттаңбаларды жабыстырады.

Серия хаттамасында дайын өнімнің нақты шығымы, зерттеуге алынған өнім саны жазылады.

Орамдау толық аяқталған соң, бөлмені материалдар қалдығынан тазартып, жинастырады. Дайын өнім салынған қораптарды поддондар немесе стеллаждарға жинақтап, гидрокөтерушісі бар қол арбашасы арқылы дайын өнім қоймасына жеткізеді.

**Дайын өнім қоймасы.**



### 3.14.2 «МА7» капсулаларының сапалық спецификациясы

«МА7» капсулаларының сапалық спецификациясы Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес зерттеулер жүргізу нәтижесінде дайындалды. Капсулалардың сапа сипаттамасына төменде келтірілген көрсеткіштер кірді.

**Сипаттамасы.** Ақ түсті, жұмыр, желатиннан жасалған серпімді капсулалар.

Капсуланың ішінде – сарғыш-жасыл түсті өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ.

Сыртқы түрі ҚР МФ I, т. 1, «Капсулалар» жалпы мақаласына сәйкес келуі керек.

**Идентификация.** 0.2 г капсуланың ішіндегі ұнтақты 50 мл 30 % *спиртта* *P* ерітіп, мақта арқылы фильтрлейді. Алынған фильтраттың 10.0 мл мөлшеріне Вильсон реактивін (0.5 г бор және 0.5 г қышқылдарының метанолдағы ерітіндісі) қосады; ерітінді ашық сары түске боялады (изофлавоидар).

Зерттеу ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалды (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25).

0.1 г капсуланың ішіндегі ұнтақты сыйымдылығы 100 мл конустәріздес колбаға салып, 20.0 мл 6 % хлорсутек қышқылын қосады, кейін кері тоңазытқышқа жалғап, қайнап тұрған су моншасында 15 мин араластырады. Алынған ерітіндіні сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбаға фильтрлеп енгізеді, ерітінді көлемін 6 % хлорсутек қышқылын қосу арқылы белгіге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 1.0 мл мөлшерін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға салып, көлемін 96 % *спиртпен* белгіге дейін жеткізіп, араластырады (*зерттеу ерітіндісі*). Ерітіндінің УК спектрі 260 нм мәнде максимум және 330 нм мәнде созыңқы максимум көрсетуі тиіс.

**Ескерту.** 6 % хлорсутек қышқылын дайындау. 16.5 мл Хлорсутек қышқылын *P* сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, ерітінді көлемін 96 % *спиртпен P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

Ерітіндінің қара шыны ыдыста сақтау мерзімі 3 ай.

**Капсуланың орташа массасы және массасының біркелкілігі.** Капсуланың орташа массасы 800 мг ± 7.5 %. Жеке алғандағы капсуланың массасының орташа массадан ауытқуы, егер 20 капсуланың 18-інің массасы ± 7.5 % аспаса, ал 20 капсуланың 2-уі ± 15 % аспаса рұқсат етіледі (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5).

**Капсула ішіндегі заттың орташа массасы және массасының біркелкілігі.** Капсуланың ішіндегі заттың орташа массасы 600 мг ± 7.5 %. Жеке алғандағы капсуланың ішіндегі заттың массасының орташа массадан ауытқуы, егер 20 капсуланың 18-інің массасы ± 7.5 % аспаса, ал 20 капсуланың 2-уі ± 15 % аспаса, рұқсат етіледі (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5).

**Бдырауы.** Дискілерді пайдаланғанда, *Суда P* 20 минуттан артық емес (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.1).

**Кептіргендегі масса шығыны.** 1.0 г капсуланың ішіндегі ұнтақты 100-105 °С температура аралығында 3 сағат бойы кептіріп, масса өзгерісін есептейді.

Масса шығыны 5.0 % артық болмауы тиіс (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

**Микробиологиялық тазалығы.** Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясы талаптарына сай болуы тиіс.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 1, 2.6.13 талаптарына сай жүргізеді.

Капсуланың ішіндегі ұнтақ зерттеу шарттарында антимикробтық әсер көрсетпейді деп есептеледі.

1.0000 г препаратта  $10^3$  аэробты бактериялар,  $10^2$  ашытқы және зен саңырауқұлақтары (бірге қосқанда), 100 энтеробактериялар болуына рұқсат.

1.0000 г препаратта энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың саны  $10^2$  көп болмауы тиіс.

1.0000 г препаратта *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* болмауы керек.

25.0000 г препаратта *Salmonella* болмауы тиіс.

#### **Сандық анықтау.**

Зерттеу ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалады (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25).

Зерттеу ерітіндісінің оптикалық тығыздығын спектрофотометрде толқын ұзындығы 260 нм, кювета қалыңдығы 10 мм жағдайда, компенсациялаушы ерітінді ретінде 96 % спирт Р қолданып анықтайды.

Сонымен қатар, 1-7 салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздығын компенсациялаушы ерітінді ретінде 96 % спирт Р қолданып, толқын ұзындығы 260 нм, кювета қалыңдығы 10 мм жағдайда анықтайды.

Ординат осіне 1-7 салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығызды мәнін енгізіп, ал абцисса осіне әр ерітіндідегі даидзеин концентрациясын енгізу арқылы калибрлеуші график тұрғызады.

Капсуланың ішіндегі ұнтақтағы изофлавоидтардың мөлшерін (X), құрғақ затқа санағандағы процент мәнінде, келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{C \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 1 \cdot 1000 \cdot (100 - W)} = \frac{C \cdot 5000}{m \cdot (100 - W)},$$

мұндағы С – салыстыру ерітінділерінің оптикалық тығыздықтарына байланысты тұрғызылған калибрлік график арқылы табылған сығындыдағы изофлавоидтар мөлшері, миллилитрдағы миллиграммен беріледі;

m – сығынды үлгілерінің массасы, граммен беріледі;

W – кептіргендегі масса шығыны, процентпен беріледі.

Сығындыдағы изофлавоидтардың құрғақ затқа санағандағы үлесі 15.0 % кем болмауы тиіс.

**Ескерту. Ерітіндіні дайындау (а).** 0.05,0000 г даидзеинді (*Delfia Ferritin*) сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға салып, 96 % спиртте Р ерітеді, сол еріткішпен белгіге дейін толтырып, араластырады.

**1 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.2 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.02 мг/мл).

**2 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.4 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.04 мг/мл).

**3 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.6 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.06 мг/мл).

**4 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 0.8 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.08 мг/мл).

**5 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.0 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.1 мг/мл).

**6 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.2 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.12 мг/мл).

**7 салыстыру ерітіндісін дайындау.** 1.4 мл (а) ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш колбаға құйып, 96 % спиртпен Р белгіге дейін толтырады және шайқайды (даидзеин концентрациясы 0.14 мг/мл).

**Орамдау.** МЕМСТ 25250-88 сәйкес ЭП-73 маркалы поливинилхлоридті үлдір мен 1811-002-45094918-97 ТШ сәйкес лакталған печатты алюминиден жасалған фольгадан тұратын контурлы ұялы қаттамаға 10 капсуладан салады.

Картон пачкаға 1 контурлы ұялы қаттаманы салып, қасына мемлекеттік тілдегі және орыс тіліндегі препаратты қолдану нұсқасын салады.

Транспорттық орамдау МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүзеге асырылады.

**Таңбалау.** Таңбалаудың бекітілген макетін қара.

**Тасымалдау.** МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүзеге асырылуы тиіс.

**Сақтау.** 25 °С аспайтын температурада, құрғақ, қараңғы жерде сақтау керек.

**Саңырауқұлақтарға қарсы зат.**

**Ескерту.** Осы Уақытша аналитикалық нормативтік құжатта келтірілген реактивтер, титрленген ерітінділер және индикаторлар, ҚР МФ I, т. I, 4. сәйкес бөлімдерінде сипатталған.

3.14.3 «МА7» капсулаларының қалыпты жағдайдағы ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

«Вива Фарм» компаниясының өндірістік орнында қазақстандық маклюр жемісінің жалпы фенолдық сығындысы қосылған «МА7» капсулалары үш серияда алынды. Препараттың ұзақ мерзімді, нақты уақыттағы тұрақтылығы келесі жағдайларда зерттелді: температура - 25±2 °С және салыстырмалы ылғалдылық - 60±5%. Сапалық көрсеткіштер сынаудың бірінші жылы әрбір 3 айда, ал екінші жылы әрбір 6 ай сайын екі жыл бойы зерттеліп тұрды (кесте 24). Препараттың физика-химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған сипаттамалары оның сапалық спецификациясы негіздеріне алынды. Бұл сипаттамалар төмендегі кестеде көрсетілген. Сапа көрсеткіштерінің тізімі ғылыми тұрғыдан негізделген, осы көрсеткіштердің

тұрақтылығы, өнімнің қауіпсіздігі, сапасы, әсерінің тиімділігіне кепілдік береді және келесі көрсеткіштерден тұрады: сипаттамасы, идентификация, капсуланың орташа массасы, капсула ішіндегі заттың орташа массасы, кептіргендегі масса шығыны, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтаулары. Үлгілер бойынша тұрақтылығын зерттеу нәтижелері № 27, 28, 29, 30 кестелерде берілген, ал микробиологиялық тазалығы нәтижелері № 31, 32, 33 кестелерде берілген.

Кесте 27 – «МА7» капсулаларының сапалық спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттама	Ақ түсті, жұмыр, желатиннан жасалған серпімді капсулалар. Капсуланың ішінде – сарғыш-жасыл түсті өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ.	Көзбен ҚР МФ I, т. 1, «Капсулалар» жалпы мақала
Идентификация: изофлавоидар	Бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен түсті реакция береді, ерітінді ашық сары түске боялады	УАНҚ сәйкес сапалық реакция
	<i>Зерттеу ерітіндісінің</i> 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрі 259±2 нм мәнінде максимум және 330±2 мәнінде созыңқы максимум көрсетуі тиіс	Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25
Ыдырауы	Дискілерді пайдаланғанда, <i>Суда P</i> 20 минуттан артық емес.	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.1
Капсулалардың орташа массасы және массасының біркелкілігі	Капсулалардың орташа массасы 800 мг ± 7.5 %. Жеке алғандағы капсуланың массасының орташа массадан ауытқуы, егер 20 капсуланың 18-інің массасы ± 7.5 % аспаса, ал 20 капсуланың 2-уі ± 15 % аспаса рұқсат етіледі	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5

## 27 – Кестенің жалғасы

1	2	3
Капсулалардың ішіндегі заттың орташа массасы және массасының біркелкілігі	Капсулалардың ішіндегі заттың орташа массасы 600 мг ± 7.5 %. Жеке алғандағы капсуланың ішіндегі заттың массасының орташа массадан ауытқуы, егер 20 капсуланың 18-інің массасы ± 7.5 % аспаса, ал 20 капсуланың 2-уі ± 15 % аспаса, рұқсат етіледі.	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5
Кептіргендегі масса шығыны	5.0 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Микробиологиялық тазалығы	<p>Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясы талаптарына сай болуы тиіс.</p> <p>1.0 г препаратта <math>10^3</math> аэробты бактериялар, <math>10^2</math> ашытқы және зен саңырауқұлақтары (бірге қосқанда), 100 энтеробактериялар болуына рұқсат.</p> <p>1.0 г капсуланың ішіндегі ұнтақта энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың саны <math>10^2</math> көп болмауы тиіс.</p> <p>1.0 г препаратта <i>Escherichia coli</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы керек.</p> <p>25.0 г препаратта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс.</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау изофлавоидар	Құрғақ затқа санағанда 15.0 % аз емес	Ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25

## 27 – Кестенің жалғасы

1	2	3
Орамдау	МЕМСТ 25250-88 сәйкес ЭП-73 маркілі поливинилхлоридті үлдір мен 1811-002-45094918-97 ТШ сәйкес лакталған печатты алюминиден жасалған фольгадан тұратын контурлы ұялы қаттамаға 3 капсуладан салады. Картон пачкаға 1 контурлы ұялы қаттаманы салып, қасына мемлекеттік тілдегі және орыс тіліндегі препаратты колдану нұсқасын салады. Транспорттық орамдау МЕМСТ 17768- 90 сәйкес жүзеге асырылады.	УАНҚ сәйкес
Таңбалау	Таңбалаудың бекітілген макетін қара.	УАНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 сәйкес	МЕМСТ 17768- 90
Сақтау	25 °С жоғары емес температурада күрғақ, қараңғы жерде сақтау керек	УАНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	1 жылдан артық	УАНҚ сәйкес
Негізгі фармако- логиялық әсері	Саңырауқұлақтарға қарсы зат	

Кесте 28 – «МА7» капсулаларының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия А.					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Ақ түсті, жұмыр, желатиннан жасалған серпімді капсулалар. Капсуланың ішінде – сарғыш-жасыл түсті өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Капсула ішіндегі зат бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	<i>Зерттеу ерітіндісінің</i> 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 аймағында созыңқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонондар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.8%	3.9%	3.9%	4.0%	4.0%	4.3%
Капсулалардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	800 мг ± 7.5%	830 мг	824 мг	817 мг	810 мг	801 мг	798 мг
Капсулалардың ішіндегі заттардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	600 мг ± 7.5%	610 мг	608 мг	605 мг	604 мг	602 мг	600 мг
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								

Кесте 29 – «МА7» капсулаларының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар)					
			Серия Ә.					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Ақ түсті, жұмыр, желатиннен жасалған серпімді капсулалар. Капсуланың ішінде – сарғыш-жасыл түсті өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Капсула ішіндегі зат бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	<i>Зерттеу ерітіндісінің</i> 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 нм аймағында созыңқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонондар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.1%	1.9%	1.9%	1.7%	1.7%	1.9%
Капсулалардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	800 мг ± 7.5%	810 мг	814 мг	815 мг	812 мг	808 мг	804 мг
Капсулалардың ішіндегі заттардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	600 мг ± 7.5%	603 мг	607 мг	615 мг	614 мг	607 мг	606 мг
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								



Кесте 30 – «МА7» капсулаларының ұзақ мерзімді сынау режиміндегі зерттеу нәтижелері

Көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия А.					
			1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы	ТШ	Ақ түсті, жұмыр, желатиннан жасалған серпімді капсулалар. Капсуланың ішінде – сарғыш-жасыл түсті өзіне тән иісі бар аморфты ұнтақ	+	+	+	+	+	+
Негізділігі		Капсула ішіндегі зат бор және лимон қышқылдарының метанолдағы ерітіндісімен (Вильсон реактиві) түсті реакция беріп, ерітінді ашық сары түске боялуы тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	<i>Зерттеу ерітіндісінің</i> 250 – 350 нм аймағындағы УК спектрінде 259±2 нм аймағында максимум және 330±2 нм аймағында созыңқы максимум көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	Құрғақ затқа санағанда изофлавонондар мөлшері 15.0 % аз болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+
Кептіргендегі масса шығыны	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32	5.0 % көп емес	3.6%	3.4%	2.9%	2.0%	3.1%	2.3%
Капсулалардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	800 мг ± 7.5%	790 мг	799 мг	802 мг	800 мг	803 мг	799 мг
Капсулалардың ішіндегі заттардың орташа массасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.5	600 мг ± 7.5%	600 мг	604 мг	601 мг	603 мг	610 мг	608 мг
Ескерту – Көрсетілген уақытта 25±2°C температура және салыстырмалы ылғалдылық 60±5% ; «+» сәйкес келеді								

Кесте 31 – «МА7» капсулаларының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеу нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификац ия: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г препараттағы бактериялардың жалпы саны	Ө. П. 2014	ҚР МФ I, 1т., 5.1.4, 3А категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>3</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығындыдағы ашытқы және зең саңырауқұлақтардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
4. 1 г 1.0 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

Кесте 32 – «МА7» капсулаларының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі, Ә сериясы

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г препараттағы бактериялардың жалпы саны	Б. 11. 2014	ҚР МФ I, 1г., 5.1.4, 3А категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>3</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығындыдағы ашытқы және зең саңырауқұлақтардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
4. 1 г 1.0 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

Кесте 33 – «МА7» капсулаларының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі, Б сериясы

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормлары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г препараттағы бактериялардың жалпы саны	Б. 11. 2014	ҚР МФ I, 1г., 5.1.4, 3А категория, т. 2., 2.6.12, 2.6.13.	10 <sup>3</sup> аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г сығындыдағы ашытқы және зең саңырауқұлақтардың жалпы саны			10 <sup>2</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
3. 1 г сығындыдағы энтеробактериялар мен басқа да граммтеріс бактериялардың жалпы саны			10 <sup>3</sup> аспау керек	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады	Барлық сынама-ларда аспады
4. 1 г 1.0 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
5. 10 г сығындыда <i>Salmonella</i>			Болмауы керек	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады	Барлық сынама-ларда болмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

Жоғарыда келтірілген 27-30 кестелердегі қалыпты жағдайда, күрең маклюр жемістерінен алынған жалпы фенолдық сығынды негізінде әзірленген капсулалардың үш сериясын тұрақтылыққа зерттеу нәтижелері, сыналған үлгілердің сапа көрсеткіштерінің тұрақты екенін көрсетеді. Келтірілген нәтижелерден капсула сапа көрсеткіштері, уақыт өте келе айтарлықтай ауытқымағандығын көрсетті, яғни «МА7» капсулаларының сапасына жасалған тұрақтылық спецификациясы ауытқу нормаларына сай келді.

Қорытындылай келгенде, шартты «МА7» капсулаларының сақтау мерзімін 12 айдан көп деп есептеуге болады.

#### **4 ЖАЛПЫ ФЕНОЛДЫ СЫҒЫНДЫНЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕ ЖАСАЛҒАН КАПСУЛАЛАР ӨНДІРІСІНІҢ ТЕХНИКА – ЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕЛЕРІ**

Бұл технология фармацевтикалық өндірісте сығынды және оның жекелеген фракцияларын алу үшін этанолды немесе метанолды еріткіш ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

Жалпы фенолды сығындының технологиялық артықшылықтары: қоршаған орта мен өнімдердің ластануына жол бермейді, жоғары экологиялық процесстерін, ресурстық және қуат өнімділік процессін, биологиялық белсенді заттардың кең спектрлі сығынды алу өндірісін қамтамасыз ете алуы.

Барлық кәсіпорындар өндірісте қолданылатын шикізаттың орналасқан жеріне байланысты сипатталады. Бұл жағынан Қазақстан жоғары қызығушылыққа ие, себебі оның аумағы дәрілік өсімдіктерге өте бай.

Алдын-ала жүргізілген экономикалық есептер бойынша, ҚР-да шикізат бағасы қолжетімді болған жағдайда, балама өнімдерді 2 есе төмен бағада шығаруға мүмкіндік бар. Өндірістің ілгері дамуы,- белсенді өсімдік шикізатын іздеумен, жергілікті өсетін шикізатты қолдану, оларды культивирлеу арқылы өнім бағасын қолжетімді етумен тікелей байланысты.

Жалпы фенолды сығынды бойынша еңбекті қорғаудың, қуатты үнемдеу және табиғатты қорғаудың техника-экономикалық көрсеткіштері:

**Экологиялық қауіпсіздік.** Жалпы фенолды сығынды алу сатысы еріткіштер мен реактивтерді қоршаған ортаға төгуге жол бермейді.

**Қуатты үнемдеу.** Электр құрылғылардың қуат көзі 0,5 кВ-тан төмен емес.

**Жоғары өнімділік.** Өнімнің шығымы мен өзіндік құны өндіріс ауқымы мен сығынды алу жабдықтарының санына байланысты.

Техника – экономикалық негіздемелер,-күрең маклюра жемісінен алынатын жалпы фенолды сығындының өнеркәсіптік өндіріс жобасын шартты түрде «Вивафарм» ЖШС (Алматы) базасының негізінде жасалынады деп жоспарланған. Бұл кәсіпорында қажетті субстанциямен қатар, оның негізінде жасалатын дәрілік қалыптарды да шығаруға болады. Ол жоспарланған - «МА7» капсулаларын өндірудегі өзіндік құнын айтарлықтай төмендетуге септігін тигізеді. Өндіріс бөлмелері мен құрылғылар GMP талаптарына сәйкес дайындалған. Өндірістегі өнімдердің тиісті сапасы,- АҚШ және Германияда шығарылған заманауи қондырғылармен; өндірістік процесстерінің барлық сатыларында автоматтық бақылау жүйесінің орнатылуымен, өндірістің өзіндік химия-физикалық лабораториясында өтетін соңғы өнімнің сапасын бақылаумен қамтамасыз етіледі.

#### **Қаржылық салымдар**

Күрең маклюраның жалпы фенолды сығындысын өндіруге арналған жұмыстың негізгі қондырғыларын сатып алуға, жобалық-технологиялық құжаттарды әзірлеуге, жөндеу-орнату жұмыстарына кететін қаржылық салымдардың жалпы көлемі 2015 жылдың 1 қаңтарына шаққанда,- 4,500 000,00 + 27 000 000 +700 000 + 4 000 000=36 200 000,00 теңгені құрайды.

### **Өнімді бір жылдық өндірудегі өзіндік құны**

Күрең маклюраның жемістерінен дайындалатын жалпы фенолды сығынды алудың жылдық жобалық көлемі – 250 кг

Күрең маклюраның жемістерінен алынатын жалпы фенолды сығындының өзіндік құнының болжамдық бағасы бүкіл өндірістік шығыстарды қоса есептегенде 1 кг- 245000 теңге

### **Пайда және кеткен шығынды қайтару мерзімі**

Бұл жобаны іске қосу арқылы,- жылына 250 кг күрең маклюраның жемістерінен алынатын жалпы фенолды сығындыны алуға мүмкіндік туғызады.

Алынатын өнімнің өзіндік құны жылына 61 250 000 тенгені құрайды;

1 кг жалпы фенолды сығындының құны 25 % үстеме бағамен:  $245\ 000 \cdot 1,25 = 306\ 250$  тенгені құрайды;

Кредиттік қрыздардан құтылғаннан кейін босату бағасын төмендетуге болады 10-15%-ға төмендетуге болады.

Жалпы фенолды сығындының 1 кг. - 306 250 тенгенің негізінде бір жылда түсетін жалпы сома:  $306\ 250 \cdot 250 = 76\ 562\ 500$  тенгені құрайды;

жылдық табыс:  $76\ 562\ 500 - 61\ 250\ 000 = 15\ 312\ 500$  теңге;

жобаға кеткен шығынды ақтап алу уақытысы төмендегі формула бойынша есептелінген (1).

$$T = K : П$$

T – кеткен шығынды ақтау мерзімі

K - жобаға кеткен қаражат

П – жылдық табыс

Осылайша, күрең маклюраның жалпы фенолды сығындысын өндіру жобасының өзін-өзі ақтау құнын есептеу барысында негізгі техника-экономикалық көрсеткіштер ескерілді: қаржылық салым, дәрілік өсімдік шикізатына қолданылатын еріткіштер бағасы, электроэнергетикалық шығындар, құрал-жабдық амортизациясы, техникалық қызмет көрсету, жалақы және т.б. Алдын-ала есеп-санақ жұмыстары бойынша маклюраның жалпы фенолды сығындысының 1 кг – 245000 теңгені құрап, жобаға кеткен қаражатты ақтау мерзімі орта есеппен 2 жыл 4 айды құрады.

$$T = 36\ 200\ 000 : 15\ 312\ 500 = 2 \text{ жыл } 4 \text{ ай} \quad (1)$$

### **4.1 Күрең маклюра жемістерінен алынатын жалпы фенолды сығынды және капсула алудың техника-экономикалық негіздемелері**

«МА7» капсулаларының техника-экономикалық негіздері,- «МА7» капсулаларын жасап шығару жобасын іске асыру аймағы- шартты түрде «Вивафарм» ЖШС (Алматы) болды. Бұл кәсіпорында белсенді субстанциямен қатар субстанция негізіндегі дәрілік құралдарды да өндіру мүмкіншіліктері толығымен қарастырылған. Бұл «МА7» капсулаларының өзіндік құнын айтарлықтай қолжетімді болуына әсер етеді. Өндіріс бөлмелері GMP

талаптарына сай рәсімделіп, өндіріске қажеті заманауи құрал-жабдықтармен жабдыкталып, шыққан өнімнің сапасын бағалауға қатысты заманауи лабораториямен де қамтылған.

#### **Қаржылық салымдар**

Күрең маклюраның жалпы фенолды сығындысын өндіруге арналған жобалық-технологиялық құжаттарды әзірлеуге, жұмыстың негізгі қондырғыларын сатып алуға, жөндеу-орнату жұмыстарына кететін қаржылық салымдардың жалпы көлемі 2015 жылдың 1 қаңтарына шаққанда, - 9 200 000,00 + 4 375 057 + 700270 + 27 400 000 = 41 675 327 тенгені құрады.

#### **Өнімді бір жылдық өндірудегі өзіндік құны**

Жалпы фенолды сығындының негізіндегі капсулаларды өндірудің жылдық жоспарланған көлемі (1 200 000,00 шт.).

Капсулаларды өндірудің техника-экономикалық көрсеткіштері төменде көрсетілген (кесте 34).

Кесте 34 – Капсулаларды өндірудің техника-экономикалық көрсеткіштері

Шығыс аймақтары	Сома, теңге
Жұмысшылардың бір жылдық жалақысы	7200000,00
Негізгі заттар мен қажетті шикізаттардың бір жылдық шығыны	32415000,00
Электр қуаты шығыны	907800,00
Амортизациялық шығындар	912500,75
Жабдықтар мен қосалқы бөлшектер	75317,25
Құрылыс, жөндеу шығындары	527900,00
Барлығы:	42 038 518

#### *Пайда және кеткен шығынды қайтару мерзімі*

Жобаны іске асыру, - жылына 1 200 000 маклюр өсімдігінен алынған жалпы фенолды сығынды негізінде дайындалған капсулаларды жасап шығаруға мүмкіндік береді, осы тұрғыда:

- шыққан өнімнің өзіндік құны жылына 42 038 518,00 тенгені құрайды;
- маклюр өсімдігінен алынған жалпы фенолды сығындының негізінде дайындалған капсулалардың бір қорабының (10 дана) өзіндік құны 350 теңге;
- маклюр өсімдігінен алынған жалпы фенолды сығындының негізінде дайындалған капсулалардың бір қорабының (10 дана) сатылу бағасы 25% үстемеге шаққанда:  $350 \cdot 1,25 = 437,5$  теңге;
- маклюр өсімдігінен алынған жалпы фенолды сығындының негізінде дайындалған капсулалардан түсетін жылдық жалпы сома бір қорабының сатылу бағасының 437,5 теңгені құрауын ескергенде:  $437,5 \cdot 120\ 000 = 52\ 500\ 000,00$  тенгені құрайды;
- жылдық табыс:  $52\ 500\ 000,00 - 42\ 000\ 000,00 = 10\ 500\ 000,00$  теңге.

Аталған жобаға кеткен барлық қаржылық салымдарды қайтару мерзімі 1-ші формулаға сәйкес:

$$T = K : \Pi = 41\,675\,327,0 : 10\,500\,000,00 = 3 \text{ жыл } 9 \text{ ай.} \quad (1)$$



## ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде келесі қорытындылар жасауға болады:

- күрең маклюра жемістерінен, бірнеше сығынды түрлері: метанолды (M-P-M), бутанолды (M-P-B), этилацетатты (M-P-E) және аса критикалық жағдайда алынған (M-P-S) сығынды алынды. Сығындылардың биологиялық белсенділіктерін анықтап, тиімдісін іріктеу мақсатында,- фунгицидтік, антималяриялық, антилейшманиялық, қасиеттері *In vitro* зерттеулерін жүргізу арқылы метанолды сығындының этилацетат фракциясы жоғары белсенділік көрсетуін анықтадық.

- тиімді деп табылған сығындының биологиялық белсенділігін одан әрі арттыру мақсатында, бірнеше фракцияларға бөліп, он екі (1-12), - MAE-1-5-15; MAE-1-9-3; MAE-1-8-4; MAE-1-10-4; MAE-1-10-2; MAE-3-2; MAE-3-4; MAE-3-3; MAV-3-2-4; MAE-3-5; MAE-3-6; MAE-1-7-3 коды бар негізгі әсер етуші индивидуалды қосылыстарды жеке дара бөліп алынды.

- бөліп алынған қосылыстардың химиялық құрылыстары ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиясы арқылы толығымен анықталды.

-қосылыстардың биологиялық белсенділіктерін антибактериалдық, антималяриялық, антилейшманиялық және фунгицидтік қасиеттерін *In vitro* зерттеулерін жүргізу арқылы анықтап, сығындыдан үлкен көлемде бөлініп алынған MAE-1-5-15 (170 мг) және MAE-1-9-3 (395 мг) қосылыстары екіншілік зерттеу барысында стандарттық сынама көрсеткішінен жоғары белсенділік көрсетіп, саңырауқұлақ ауруының *S. neoformans*, MRSA,- метициллинге төзімді алтын түстес стафилококк штаммдарына қарсы жойқын белсенділік көрсетіп, нәтижелері отандық патент жобасына ұсынылды.

Индивидуалды қосылыстарды жеке-дара бөліп алу әдістерінің ұзақ уақытты талап етуі мен бағалы реактивтерді қажет ететіндігін ескеріп, фармацевтикалық өндіріс технологиясында жылдам әрі тиімді бөліп алу мақсатында Қазақстан жерінде алғаш рет,- АҚШ жерінде патенттелген әдістің авторы Самир А. Росстың рұқсатымен биологиялық белсенділігін жоғалтпай маклюра жемістерінен жалпы фенолды сығынды бөліп алынды, субстанцияны алу жолы оңтайландырылып, жаңа әдіс отандық патент жобасына ұсынылды.

- күрең маклюраның жемістерінен анықталған биологиялық белсенді қасиеттерін жоғалтпай тиімді кептіру әдістері зерттеліп, нәтижесінде,- жылы ауамен үрлеп кептіру әдісінің оңтайлы екендігін анықтадық. Анықталған тиімді кептіру әдісі,- отандық дәрілік субстанцияны өндіру процессінде қолданылатын негізгі шикізатты өндіріс аймағына жеткізуге дейінгі бүліну шығындарын барынша азайтудың алғышарты бола алады. Маклюра жемістерінің ағаштан үзіліп түскен сәттен бастап өте жылдам шіритінін айта кеткеніміз жөн.

- белсенді қосылыстың бірі,- маклюра жемістерінен жаңа әдіс арқылы бөлініп алынған жалпы фенолды сығынды негізгі субстанция ретінде қарастырылып, стандартталды. Тұрақтылығы, өткір және өткірасты уыттылықтары зерттеліп, субстанция бойынан ешқандай уыттылық байқалған жоқ.

- Күрең маклюра жемістерінен алынған белсенді субстанция,- жалпы фенолды сығынды негізінде «МА7» *In vitro* тәжірибелік капсулалары жасалып, техника – экономикалық негіздемелері анықталды.

Диссертациялық жұмыс барысында зерттеу мақсаты мен міндеттері толық орындалды. Қазақстан жерінде жергілікті өсетін күрең маклюра жемістерінен анықталған жойқын белсенділік қасиеттері АҚШ - тың заманауи талаптарға сай, алдыңғы қатарлы зерттеу лабораториясында зерттелініп, зерттеу нәтижелері NCNPR – Табиғи заттарды зерттеу Ұлттық Ғылыми орталығының базасында арнайы реттік нөмірлермен тіркелді.

## ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Peterson C.F., Brockmeyer E.W. The antifungal activity of an aqueous extract of osage orange wood// *Am. J. Pharm. Sci. Suppl. Pub. Hlth.*-1953.-№125.-P. 303–310.
- 2 Rudel L.L., Kelly K., Sawyer J.K., Shah R., Wilso M.D. Dietary monounsaturated fatty acids promote aorti atherosclerosis in LDL receptor-null ApoB100-overexpressing transgenic mice// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* -1998. -№18. -P. 1818-1827.
- 3 Ruggeri S., Cappelloni M., Gambelli L., Nicoli S., Carnovale E. Chemical composition and nutritive value of nuts grown in Italy// *Ital. J. Food Sci.* – 1998. -№. –10. –P. 243–252.
- 4 Sternberg, Guy. Osage Orange (*Maclura pomifera* (Raf.) Schneider): Species Character, Division of Special Services, Illinois Department of Conservation// *Industrial crops and products.* – 2009. -№ 29. –P. 1–8.
- 5 Voynova E., Dimitrova S., Naydenova E., Karadjov P. Inhibitory action of extracts of *Maclura aurantiaca* and *Epilobium hirsutum* on tumour models in mice// *Acta Physiol. Pharmacol.-Bulgaria*, - 1991. -№17. –P. 50–52.
- 6 Wolfram M.L., Komitsky Jr. F., Fraenkel G., Looker J.H., Dickey E.E., McWain P., Thompson, A., Mundell P.M., Windrath O.M. Macluraxanthone and two accompanying pigments from the root bark of the osage orange// *Tetrahedron Lett.* – 1963. - № 4. –P. 749–755.
- 7 Wolfram M.L., Bhat H.B. Osage orange pigments—VII. 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone from the heartwood// *Phytochemistry*. 1965. -№ 4. -P. 765–768.
- 8 Van Hoorn D.E., Nijveldt R.J., Van Leeuwen P.A., Hofman Z., M'Rabet L., et al. Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids// *Eur J Pharmacol.* -2002. - №451. –P. 111–118.
- 9 Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids// *Pharmacol Ther.* – 2002. -№ 96. –P. 67–202.
- 10 Kawaii S, Tomono Y, Katase E, Ogawa K, Yano M. Antiproliferative activity of flavonoids on several cancer cell lines.// *Biosci Biotechnol Biochem* -1999. - №63. -P 896-899.
- 11 Nishino H., Tokuda H., Satomi Y., Masuda M., Osaka Y., et al. Cancer prevention by antioxidants.// *Biofactors* -2004.-№22. -P. 57-61.
- 12 Tsao R., Yang R., Young J.C. Antioxidant isoflavones in Osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid.// *J Agric Food Chem* -2003.-№51.-P. 6445-6451.
- 13 Veselá D., Kubínová R., Muselík J., Zemlicka M., Suchý V. Antioxidative and EROD activities of osajin and pomiferin// *Fitoterapia* -2004.-№75. -P. 209-211.
- 14 Florian T., Necas J., Bartosikova L., Klusakova J., Suchy V., et al. Effects of prenylated isoflavones osajin and pomiferin in premedication on heart ischemia-reperfusion// *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* -2006.-№150. -P. 93-100.
- 15 Son I.H., Chung I.M., Lee S.I., Yang H.D., Moon H.I. Pomiferin, histone

- deacetylase inhibitor isolated from the fruits of *Maclura pomifera*// *Bioorg Med Chem Lett.* -2007.-№7.-P. 4753-4755.
- 16 Lo K.W., To K.F., Huang D.P. Focus on nasopharyngeal carcinoma//*Cancer Cell.* -2004. -№5.-P. 423-428.
- 17 Licitra L., Bernier J., Cvitkovic E., Grandi C., Spinazzé S., et al. Cancer of the nasopharynx//*Crit Rev Oncol Hematol.* -2003. -№45. -P. 199-213.
- 18 Spano J.P., Busson P., Atlan D., Bourhis J., Pignon J.P., et al. Nasopharyngeal carcinoma: an update// *Eur J. Cancer.* -2003. -№39. -P. 2121-2135.
- 19 O'Sullivan B. Nasopharynx cancer: therapeutic value of chemoradiotherapy//*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* -2007. -№69. -P. 118-121.
- 20 Erkal H.S., Serin M., Cakmak A. Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome// *Radiother Oncol.* - 2001. -№61. -P. 247-256.
- 21 Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease *Science.* -1995.-№267. -P. 1456-1462.
- 22 Quattrocchi U. *CRC World Dictionary of Plant Names: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms, and Etymology.* – CRC Press. - 1999. – T. 3.
- 23 John H. Wiersema. "USDA GRIN entry for "*Maclura pomifera*"// *Ars-grin.gov.* Retrieved. -2002, October 05.
- 24 Bobick, James E. *The Handy Biology Answer Book-* Detroit: Visible Ink Press. - 2004. -178 p.
- 25 Definition of Bodock, *The Free Dictionary.com,* accessed. -2012. January-13.
- 26 Harriet L. *Our Native Trees and How to Identify Them.-* New York: Charles Scriber's Sons. -1900. -P. 258-262.
- 27 USDA Forest Service: *Silvics of Trees of North America// Maclura pomifera.* *Na.fs.fed.us.* Retrieved. -2012. october 05.
- 28 Tsao R., Yang R., Young J. C. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid // *Journal of agricultural and food chemistry.* – 2003. – T. 51. – № 22. – P. 6445-6451.
- 29 Smith J. L., Perino J. V. Osage orange (*Maclura pomifera*): history and economic uses // *Economic Botany.* – 1981. – T. 35. – №. 1. – P. 24-41.
- 30 Hamrick S. A. J. L. RH Lauschman JL Hamrick 1991. Comparative genetic structure of two co-occurring tree species, *Maclura pomifera* (Moraceae) and *Gleditsia tricanthos* (Leguminosae) // *Heredity.* – T. 67. – P. 357-364.
- 31 Burns R. M., Honkala B. H. *Silvics of north America.* – United States Department of Agriculture, 1990. – T. 2. – P. 119.
- 32 Wolform M. L., Bhat H. B. Osage-orange pigments-XVII. 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone from the heartwood// *Phytochemistry* -1965.-№4. -P 765-766.
- 33 Smith S. L., Perino J. V. Osage orange (*Maclura pomifera*): history and economic uses// *Economic Botany.* -1981. -№35. -P. 24-41.
- 34 Hart J. H. Morphological and chemical differences between sapwood, discolored sapwood, and heartwood in black locust and Osage orange// *Forest Science* -1968. -№14(3). -P. 334-338.

- 35 Kressman F. W. Osage-orange—Its value as a commercial dyestuff//*Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. -1941.-№6.-P. 462-464.
- 36 Barnes R. A., Gerber N. N. The antifungal agent from Osage orange wood//*Journal of the American Chemical Society*. -1955. -№77. -P. 3259-3262.
- 37 Wolfrom M. L., Bhat H. B. Osage orange pigments XVII. 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone from the heartwood// *Phytochemistry* -1965. -№4. -P. 765-768.
- 38 Махатов Б.К., Аширматова М.Н., Абдуллабекова Р.М. Лекарственные растения Казахстана, обладающие профилактическими и противовоспалительными свойствами.- Алматы, - 1999. - 62 с.
- 39 Лекарственные растения Казахстана и их использование. – Алматы Кылым, - 1996. - 179 с.
- 40 Frydman B., Hug G. Ruscopine and Ruscopeine // *Chemical Abstracts*. - 1964.-Vol. 64. -P. 3159.
- 41 Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). - 3-е изд., Медицина. - 1990. - 464 с.
- 42 Бандюкова В. А. Распространение флавоноидов в некоторых семействах высших растений. Сообщ. 2. Семейство Compositae. - *Растительные ресурсы*. - 1983. - Т. 19, вып.2. - С. 275-280.
- 43 Wolfrom M. L. et al. Osage Orange Pigments. XIII. Isolation of Three New Pigments from the Root Bark 1, 2 //*The Journal of Organic Chemistry*. – 1964. – Т. 29. – №. 3. – С. 689-691.
- 44 Groweiss A., Cardellina J. H., Boyd M. R. HIV-Inhibitory Prenylated Xanthenes and Flavones from *Maclura tinctoria* 1 //*Journal of natural products*. – 2000. – Т. 63. – №. 11. – С. 1537-1539.
- 45 Wolfrom M. L. et al. Macluraxanthone and two accompanying pigments from the root bark of the osage orange //*Tetrahedron Letters*. – 1963. – Т. 4. – №. 12. – P. 749-755.
- 46 Wolfrom M. L., Bhat H. B. Osage orange pigments—XVII.: 1, 3, 6, 7-tetrahydroxyxanthone from the heartwood //*Phytochemistry*. – 1965. – Т. 4. – №. 5. – P. 765-768.
- 47 Cioffi G. et al. Antioxidant Chalcone Glycosides and Flavanones from *Maclura (Chlorophora) tinctoria* //*Journal of natural products*. – 2003. – Т. 66. – №. 8. – P. 1061-1064.
- 48 Гусев В.И. Определитель повреждений лесных, декоративных и плодовых деревьев и кустарников. – М.: Лесная промышленность, 1984. – 472 с.
- 49 Hokes, J., Chism G., Hanses M. T. Osage orange a source of proteolytic enzyme//*Ohio Report*. -1976. - № 61. - P. 11–13.
- 50 Kupeli E. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive potential of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider fruit extracts and its major isoflavonoids, scandenone and auricularin //*Journal of ethnopharmacology*. – 2006. – Т. 107. – №. 2. – С. 169-174.
- 51 Tian L., Blount J. W., Dixon R. A. Phenylpropanoid glycosyltransferases from osage orange (*Maclura pomifera*) fruit //*FEBS letters*. – 2006. – Т. 580. – №. 30. – P. 6915-6920.
- 52 Orhan I. et al. Cholinesterase inhibitory effects of the extracts and compounds of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider //*Food and chemical toxicology*. – 2009. – Т. 47. – № 8. – P. 1747-1751.
- 53 J. D. Feldman. 1973. Binding of *Maclura pomifera* lectin to rat lymphoid cells and erythrocytes //*J. Immunol*. -1973. - №.111. - P. 1765–1770.
- 54 Музычкина Р.А. Реакции и реактивы для химического анализа некоторых групп

БАВ в лекарственном растительном сырье. - Алматы, 2002.

55 Rauter A., Branco J., Tonstao L. Flavonoids from *Artemisia campestris* Subsp. *Maritima* // *Phytochemistry*. - 1989. - Vol. 28. - №8. - P. 2173-2175.

56 Хворост П.П. О полифенольных соединениях некоторых растений сем. Сложноцветных пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare* L.). Фенольные соединения и их биологические функции. - Москва, 1968. - С. 85-88.

57 Murat Kartal, Mahmoud Abu-Asaker LC-DAD-MS Method for Analysis of Pomiferin and Osajin, Major Isoflavones in *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider//*Chromatographia*. -2009. -№69(3). -P. 325-329.

58 Florian T, Necas J, Bartosikova L, Klusakova J, Suchy V, et al. Effects of prenylated isoflavones osajin and pomiferin in premedication on heart ischemia-reperfusion// *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2006. - № 150. - P.93–100.

59 Van Hoorn D.E.C., Nijveldt R.J., Van Leeuwen P.A.M., Hofman Z., M'rabet L., De Bont D.B.A., Norren K.V. Accurate prediction of xanthin oxidase inhibition based on the structure of flavonoids// *Eur J Pharmacol* -2002.-№451.-P. 111-118.

60 Lee S.J., Wood A.R., Maier C.G.A., Dixon R.A., Mabry T.J. Prenylated flavonoids from *Maclura pomifera*//*Phytochemistry* -1998.-№49.-P.02573-2577.

61 Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids// *Pharmacol Therapeut.* -2002. -№96 .-P. 67-72.

62 Rao Y.K., Fang S.H., Tzeng Y.M. Anti-inflammatory activities of flavonoids isolated from *Caesalpinia pulcherrima*// *J Ethnopharmacol* -2005. -№100. -P. 249-253.

63 Kandaswami C., Perkins E., Soloniuk D.S., Drzewiecki G., Middleton E. Jr. Antiproliferative effects of citrus flavonoids on a human squamous – cell carcinoma in vitro// *Cancer Lett* -1991. -№56. 147 p.

64 Barroso G. M., Morrím M. P., Peixoto A. L., Ichaso C. L. F., Frutos e Sementes. *Morfologia Aplicada à Sistemática de Dicotiledôneas.*- 1st ed.-UFV: Viçosa.-1999.

65 Son I. H. et al. Pomiferin, histone deacetylase inhibitor isolated from the fruits of *Maclura pomifera* // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2007. – T. 17. – №. 17. – P. 4753-4755.

66 Geissman T. A., Hinreiner E. Theories of the biogenesis of flavonoid compounds // *The Botanical Review.* – 1952. – T. 18. – №. 2. – P. 77-164.

67 Lee S. J. et al. Prenylated flavonoids from *Maclura pomifera* // *Phytochemistry.* – 1998. – T. 49. – №. 8. – P. 2573-2577.

68 El-Sohly H. N. et al. Flavonoids from *Maclura tinctoria* // *Phytochemistry.* – 1999. – T. 52. – №1. – P. 141-145.

69 Delle Monache G. et al. Two isoflavones and a flavone from the fruits of *Maclura pomifera* // *Phytochemistry.* – 1994. – T. 37. – № 3. – P. 893-898.

70 Kupeli E., Orhan I., Toker G., Yesilada E.// *J. Ethnopharmacol.*- 2006.- №107.-169p.

71 ElSohly H. N. et al. Antifungal chalcones from *Maclura tinctoria* // *Planta medica.* – 2001. – T. 67. – № 1. – С. 87-89.

- 72 Lee S. J. et al. Prenylated flavonoids from *Maclura pomifera* //Phytochemistry. – 1998. – T. 49. – № 8. – P. 2573-2577.
- 73 Du J. et al. Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L //Phytochemistry. – 2003. – T. 62. – №. 8. – C. 1235-1238.
- 74 Delle Monache G. et al. Two isoflavones and a flavone from the fruits of *Maclura pomifera* //Phytochemistry. – 1994. – T. 37. – №. 3. – P. 893-898.
- 75 Son I. H. et al. Pomiferin, histone deacetylase inhibitor isolated from the fruits of *Maclura pomifera* //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2007. – T. 17. – №17. – P. 4753-4755.
- 76 Bunyaphatsara N. et al. Anti-herpes simplex virus component isolated from *Maclura cochinchinensis* //Phytochemistry. – 2000. – T. 6. – № 6. – C. 421-424.
- 77 Ghasemzadeh A., Jaafar H. Z. E., Rahmat A. Elevated carbon dioxide increases contents of flavonoids and phenolic compounds, and antioxidant activities in Malaysian young ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) varieties //Molecules. – 2010. – T. 15. – №. 11. – P. 7907-7922.
- 78 Cioffi G. et al. Antioxidant Chalcone Glycosides and Flavanones from *Maclura (Chlorophora) tinctoria* //Journal of natural products. – 2003. – T. 66. – №. 8. – P. 1061-1064.
- 79 Tian L., Blount J. W., Dixon R. A. Phenylpropanoid glycosyltransferases from osage orange (*Maclura pomifera*) fruit //FEBS letters. – 2006. – T. 580. – №. 30. – P. 6915-6920.
- 80 Tian L., Blount J. W., Dixon R. A. Phenylpropanoid glycosyltransferases from osage orange (*Maclura pomifera*) fruit //FEBS letters. – 2006. – T. 580. – №. 30. – P. 6915-6920.
- 81 Yazaki K., Sasaki K., Tsurumaru Y. Prenylation of aromatic compounds, a key diversification of plant secondary metabolites //Phytochemistry. – 2009. – T. 70. – №. 15. – P. 1739-1745.
- 82 Tian L., Blount J. W., Dixon R. A. Phenylpropanoid glycosyltransferases from osage orange (*Maclura pomifera*) fruit //FEBS letters. – 2006. – T. 580. – №. 30. – P. 6915-6920.
- 83 Teixeira D. M. et al. HPLC-DAD quantification of phenolic compounds contributing to the antioxidant activity of *Maclura pomifera*, *Ficus carica* and *Ficus elastica* extracts //Analytical Letters. – 2009. – T. 42. – №. 18. – P. 2986-3003.
- 84 Altuner E. M. et al. High hydrostatic pressure extraction of phenolic compounds from *Maclura pomifera* fruits //African Journal of Biotechnology. – 2014. – T. 11. – №. 4. – P. 930-937.
- 85 Оразбеков Е.К., Махатов Б.К., Орынбасарова К.К., Күрең маклюра өсімдігін фармакогностикалық және фитохимиялық зерттеу// Диссертация.-2012. –С. 43-45
- 86 Teixeira D. M. et al. HPLC-DAD quantification of phenolic compounds contributing to the antioxidant activity of *Maclura pomifera*, *Ficus carica* and *Ficus elastica* extracts //Analytical Letters. – 2009. – T. 42. – №. 18. – P. 2986-3003.
- 87 Dakora F. D. Plant flavonoids: biological molecules for useful exploitation //Functional Plant Biology. – 1995. – T. 22. – №. 1. – P. 87-99.

- 88 Siripong P. et al. Anti-metastatic effects on B16F10 melanoma cells of extracts and two prenylated xanthenes isolated from *maclura amboinensis* Bl. roots // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2012. – Т. 13. – №. 7. – P. 3519-3528.
- 89 Балицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения и рак.- Киев: ЛНаукова думка, 1982.- 373 с.
- 90 Воробьев В.Н., Никонов Г.К., Юдаев А.В. Взаимосвязь физических параметров молекул флавоноидов с противоопухолевой активностью // *ВНМТ*. - 1997- N 4.- С. 73.
- 91 Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения обладающие противоопухолевой активностью.- Алма-Ата: АН КазССР, 1983.- 173 с.
- 92 Захаров Ю. Энциклопедия онколога-травника.- М.: ЛПанорама. - 1999.- 251 с.
- 93 Семенов А.А. Природные противоопухолевые соединения.- Ташкент: Хим. прир. соед., 1982.- N 4.- С. 409-422.
- 94 Химиотерапия злокачественных опухолей / Под ред. Н.Н. Блохина.- М.: ЛМедицина, 1977.- 318 с.
- 95 Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. А.И. Шнирельмана // В сб.: ЛИтоги науки и техники. Сер. Онкология.- , 1982.- Т. 12.- 319 с.
- 96 Яременко В. и др. Препараты природного происхождения как средства профилактической онкологии.- Черноголовка: АМН СССР, МЗСССР, 1985.- Т. 1.- С. 115-116.
- 97 Hartwel I.L. Types of anticancer agents isolated from plants // *Cancer treatment reports*.- 1976.- Vol. 60, N 8.- P. 1031-1067.
- 98 Rice-Evans C. (1995) Plant polyphenols: free radical scavengers or chain-breaking antioxidants? *Biochem Soc Symp* 61, 103–116
- 99 Van Hoorn DEC, Nijveldt RJ, Van Leeuwen PAM, Hofman Z, M'rabet L, De Bont DBA, Norren KV. (2002) Accurate prediction of xanthin oxidase inhibition based on the structure of flavonoids. *Eur J Pharmacol* 451, 111–118
- 100 Lee SJ, Wood AR, Maier CGA, Dixon RA, Mabry TJ. (1998): Prenylated flavonoids from *Maclura pomifera*. *Phytochemistry* 49, 2573–2577
- 101 Havsteen BH. (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therapeut* 96, 67–202
- 102 Rao YK, Fang SH, Tzeng YM. (2005) Anti-inflammatory activities of flavonoids isolated from *Caesalpinia pulcherrima*. *J Ethnopharmacol* 100, 249–253
- 103 Коротков В. А., Кухтенко А. С. Выбор экстрагента к получению масляного экстракта плодов маклюры // Итоговая всеросс. студ. научная конф. с межд.участием «Медицинская весна». Сб. науч. трудов. – М., 2013. – С. 226.
- 104 Oh W. K. et al. Inhibition of phospholipase C activity by auriculatin and 8-prenylluteone isolated from *Erythrina senegalensis* // *Phytotherapy Research*. – 1998. – Т. 12. – №. 1. – P. 9-12.
- 105 Gruber J. V., Holtz R. Examining the genomic influence of skin antioxidants in vitro // *Mediators of inflammation*. – 2010. – Т. 2010.



106 Gruber, James V. "Composition for improving skin condition and appearance." U.S. Patent No. 9,000,033. 7 Apr. 2015.

107 Gruber J. V. et al. In vitro and ex vivo examination of topical Pomiferin treatments //Fitoterapia. – 2014. – Т. 94. – С. 164-171.

108 Li X. et al. Cytotoxic prenylated flavonoids from the stem bark of *Maackia amurensis* //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2009. – Т. 57. – №. 3. – С. 302-306.

109 Scherer, William F.; Jerome T. Syverton, George O. Gey (20). «Viral Multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HELA) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix». The Journal of Experimental Medicine 97: 695–715.

110 Son I. H. et al. Pomiferin, histone deacetylase inhibitor isolated from the fruits of *Maclura pomifera* //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2007. – Т. 17. – №. 17. – P. 4753-4755.

111 Moridani M. Y., Galati G., O'Brien P. J. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells //Chemico-biological interactions. – 2002. – Т. 139. – № 3. – С. 251-264.

112 Kuppusamy P. et al. A case study—Regulation and functional mechanisms of cancer cells and control its activity using plants and their derivatives //Journal of Pharmacy Research. – 2013. – Т. 6. – №8. – P. 884-892.

113 Tomonaga T. et al. Isoflavonoids, genistein, psi-tectorigenin, and orobol, increase cytoplasmic free calcium in isolated rat hepatocytes //Biochemical and biophysical research communications. – 1992. – Т. 182. – № 2. – С. 894-899.

114 Сбежнева В.Г.; Кожокару А.Ф.; Акоев И.Г., Патент,- Пятигорский фармацевтический институт. Патент № 2022560

115 <http://docsara.com/DocSaraMomremedy.html>

116 Hamed S. F., Hussein A. A. Effect of *Maclura pomifera* total acetonetic extract, pomiferin and osajin on the autooxidation of purified sunflower triacylglycerols //Grasas y Aceites. – 2005. – Т. 56. – №. 1. – С. 21-24.

117 Қыдырбайұлы М.Н., Абдыкадырова М. К., Жетерова С. К. Маркетинговый анализ противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке Казахстана //Инновации в науке. – 2015. – №. 45.

118 [http://viortis.kz/files/40\\_aptech\\_prodazhi.pdf](http://viortis.kz/files/40_aptech_prodazhi.pdf)

119 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 января 2013 года № 19 «Об утверждении Правил проведения инфекционного контроля в медицинских организациях»

120 Руководство по инфекционным болезням. Под редакцией Ю. В. Лобзина и А. П. Казанцева, С.-Пб.: ТИТ «Комета», 1996.- с.122

121 [www.rusmedserv.com/.../glyc\\_art.htm](http://www.rusmedserv.com/.../glyc_art.htm)

122 [ru.wikipedia.org/.../Метициллинрезистентный\\_золотистый\\_стафилококк](http://ru.wikipedia.org/.../Метициллинрезистентный_золотистый_стафилококк)

123 [http://www.researchgate.net/publication/261729674\\_Potent\\_Anti\\_MRSA\\_and\\_E.Coli\\_Secondary\\_Metabolites\\_from\\_Maclura\\_Aurantiaca\\_Fruits\\_Growing\\_in\\_Kazakhstan](http://www.researchgate.net/publication/261729674_Potent_Anti_MRSA_and_E.Coli_Secondary_Metabolites_from_Maclura_Aurantiaca_Fruits_Growing_in_Kazakhstan)

124 Kobayashi M. et al. Indonesian medicinal plants. XXI. Inhibitors of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger from the bark of *Erythrina variegata* and the roots of *Maclura*

cochinchinensis //Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1997. – Т. 45. – № 10. – P. 1615-1619.

125 World Health Organization et al. Eighth summary on physiological resistance to chlorinated hydrocarbon insecticides in adult anopheline malaria vectors. – 1964.

126 Bourdy G. et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach: Part VI. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by Isoceño-Guaraní Indians //Journal of Ethnopharmacology. – 2004. – Т. 93. – № 2. – P. 269-277.

127 Mahidol C. et al. Investigation of some bioactive Thai medicinal plants //Phytochemistry Reviews. – 2002. – Т. 1. – № 3. – P. 287-297.

128 Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – Т. 42. – № 2. – P. 125-137.

129 Dakora F. D. Plant flavonoids: biological molecules for useful exploitation //Functional Plant Biology. – 1995. – Т. 22. – № 1. – C. 87-99.

130 Mahady G. B. Medicinal plants for the prevention and treatment of bacterial infections //Current pharmaceutical design. – 2005. – Т. 11. – № 19. – P. 2405-2427.

131 [http://www.givica.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=77&Itemid=66](http://www.givica.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=77&Itemid=66)

132 <http://natural-medicine.ru/rasteniya/1313-maklyura.html>

133 <http://maklura.io.ua/>

134 <http://www.fitolog.ru/maklyura/>

135 <http://vitusltd.ru/maklyura.html>

136 <http://www.driada.net/flora.php?idart=62>

137 Сламжанова С.Б., Құнанбай Қ. Буын ауруларын емдеуде сарғыш маклюра өсімдігін қолдану мүмкіндіктері// Вестник КазНМУ. -2013. - №5. - 214- 215 б.

138 <http://vashaspina.ru/adamovo-yabloko-maklyura-primenenie-pri-lechenii-sustavov-recept-prigotovleniya-nastojki/>

139 <http://www.wmj.ru/zdorove/zdorove/maklyura-adamovo-yabloko-kakie-bolezni-im-mozhno-lechit/>

140 NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A2. National Committee on Clinical Laboratory Standards. – 2002. - №22. – P. 15.

141 NCCLS, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard, Seventh Edition M7-A7. National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2006. № 26. - P. 2-5.

142 NCCLS, Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Tentative Standard—Approved Standard, M24-A. National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2003. №23. - P. 18-22.

143 Franzblau, S.G., et al., Rapid, Low-Technology MIC Determination with Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates by Using the Microplate Alamar Blue Assay // J. Clin. Microbiol. - 1998. Vol. 36, № 2. - P. 362-366.

144 NCCLS, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; approved standard, M38-A. National Committee on Clinical Laboratory Standards. - 2002. Vol. 22, №16. – P. 45-47.

145 Makler M.T., Hinrichs D. J., Am. J. Measurement of the lactate dehydrogenase activity of Plasmodium falciparum as an assessment of parasitemia // Trop. Med. Hyg. – 1993. Vol. 48. – P. 205-210.

146 Borenfreund E., Babich H., Martin Alguacil N. Rapid chemosensitivity assay with human normal and tumor cells in vitro // In vitro Dev. Cell. Biol. – 1990. - Vol. 26. – P. 1030.

147 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 47 с.

148 Orazbekov Y. K. et al. Potent Anti MRSA and E. Coli Secondary Metabolites from Maclura Aurantiaca Fruits Growing in Kazakhstan// Int.J.Pharmacognosy and phytochemistry. – 2014. Vol. 1.

149 Orazbekov Y. et al. Antifungal prenylated isoflavonoids from Maclura aurantiaca //Planta Medica. – T. 81. – №. 11. – P. 10.

150 Bourdy G. et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach: Part VI. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by Isoceño-Guaraní Indians //Journal of Ethnopharmacology. – 2004. – T. 93. – № 2. – P. 269-277.

151 Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – T. 42. – №. 2. – P. 125-137.

152 Siripong P. et al. Anti-metastatic effects on B16F10 melanoma cells of extracts and two prenylated xanthenes isolated from maclura amboinensis Bl. roots //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. – T. 13. – № 7. – P. 3519-3528.

153 K Sahu N. et al. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review //Current medicinal chemistry. – 2012. – T. 19. – №. 2. – P. 209-225.

154 Siripong P. et al. Anti-metastatic effects on B16F10 melanoma cells of extracts and two prenylated xanthenes isolated from maclura amboinensis Bl. roots //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2012. – T. 13. – №. 7. – P. 3519-3528.

155 Kupeli E. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive potential of Maclura pomifera (Rafin.) Schneider fruit extracts and its major isoflavonoids, scandenone and auriculasin //Journal of ethnopharmacology. – 2006. – T. 107. – №. 2. – P. 169-174.

156 Adebajo A. C. et al. Evaluation of ethnomedical claims II: antimalarial activities of Gongronema latifolium root and stem //Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants. – 2013. – T. 19. – №. 2. – P. 97-118.

157 Filip S. et al. Isolation and characterization of Maclura (Maclura pomifera) extracts obtained by supercritical fluid extraction //Industrial Crops and Products. – 2015. – T. 76. – P. 995-1000.

158 Kummee S., Intaraksa N. Antimicrobial activity of Desmos chinensis leaf and Maclura cochinchinensis wood extracts //Sonklanakarín Journal of Science and Technology. – 2008. – T. 30. – №. 5. – P. 635.

- 159 Cao L. et al. Dihydroartemisinin exhibits anti-glioma stem cell activity through inhibiting p-AKT and activating caspase-3 //Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – T. 69. – №. 10. – P. 752-758.
- 160 Viana G. S. B., Bandeira M. A. M., Matos F. J. A. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão //Phytomedicine. – 2003. – T. 10. – № 2. – P. 189-195.
- 161 Singh I. P., Bharate S. B., Bhutani K. K. Anti-HIV natural products //Current science-bangalore. – 2005. – T. 89. – № 2. – P. 269.
- 162 Wittmann F., de Oliveira Wittmann A. Use of Amazonian floodplain trees //Amazonian Floodplain Forests. – Springer Netherlands, 2011. – P. 389-418.
- 163 Venkatesan S. K. et al. Screening natural products database for identification of potential antileishmanial chemotherapeutic agents //Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences. – 2011. – T. 3. – №. 3. – P. 217-231.
- 164 Dharmaratne H. R. W. et al. Antimicrobial and Antileishmanial Compounds from *Maclura pomifera* Fruits //Planta Medica. – 2013. – T. 79. – №. 10. – P. 1.
- 165 Singh I. P., Bharate S. B. Phloroglucinol compounds of natural origin //Natural Product Reports. – 2006. – T. 23. – №. 4. – P. 558-591.
- 166 Viana G. S. B., Bandeira M. A. M., Matos F. J. A. Analgesic and antiinflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemão //Phytomedicine. – 2003. – T. 10. – №. 2. – P. 189-195.
- 167 Tsao R., Yang R., Young J. C. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid //Journal of agricultural and food chemistry. – 2003. – T. 51. – №22. – P. 6445-6451.
- 168 Tsao R., Yang R., Young J. C. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid //Journal of agricultural and food chemistry. – 2003. – T. 51. – №22. – P. 6445-6451.
- 169 Corrons M. A. et al. Milk clotting activity and production of bioactive peptides from whey using *Maclura pomifera* proteases //LWT-Food Science and Technology. – 2012. – T. 47. – № 1. – P. 103-109.
- 170 Nikolova M. et al. Screening of plant extracts for antioxidant properties //Botanica Serbica. – 2011. – T. 35. – №. 1. – P. 43-48.
- 171 Teixeira D. M. et al. HPLC-DAD quantification of phenolic compounds contributing to the antioxidant activity of *Maclura pomifera*, *Ficus carica* and *Ficus elastica* extracts //Analytical Letters. – 2009. – T. 42. – №. 18. – P. 2986-3003.
- 172 Aksu E. H. et al. Effect of *Maclura pomifera* Extract on Cisplatin-Induced Damages in Reproductive System of Male Rats //Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. – 2015. – T. 21. – № 3. – P. 397-403.

## TIPKEME A

<b>NPID</b>	127830
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Super critical extract for fruit
<b>Sample Code</b>	M-P-S
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Extract
<b>Submission Date</b>	10/29/2013
<b>Collaborator</b>	Kazakhstan
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>200
<b>C glabrata IC50</b>	>200
<b>C krusei IC50</b>	>200
<b>Afumigatus IC50</b>	>200
<b>C neoformans IC50</b>	>200
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	>200
<b>E coli IC50</b>	>200
<b>MRS IC50</b>	>200
<b>P aeruginosa IC50</b>	>200
<b>M intracellulare IC50</b>	>200
<hr/>	
RT in Tertiary	
<b>Test Concentrations</b>	200- 8
<b>Unit</b>	ug/mL

**AssayDate** 11/11/2013

---

Chemistry Information

---

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source** Osage orange

**Common Name**

OI Secondary Results for NPID 127832

<b>NPID</b>	127832
<b>Sample Name</b>	Ethyl acetate extract for fruit
<b>Sample Code</b>	M-P-E
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Extract
<b>Submission Date</b>	10/29/2013
<b>Collaborator</b>	Kazakhstan
<b>Antifungal Data</b>	
<b>C albicans IC50</b>	>200
<b>C glabrata IC50</b>	65.94
<b>C krusei IC50</b>	>200
<b>Afumigatus IC50</b>	>200
<b>C neoformans IC50</b>	11.91
<b>Antibacterial Data</b>	
<b>S aureus IC50</b>	43.72
<b>E coli IC50</b>	>200
<b>MRS IC50</b>	34.12
<b>P aeruginosa IC50</b>	>200
<b>M intracellulare IC50</b>	>200
<b>RT in Tertiary</b>	
<b>Test Concentrations</b>	200- 8
<b>Unit</b>	ug/mL

**AssayDate** 11/11/2013

---

Chemistry Information

---

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source** Osage orange

**Common Name**

---



OI Secondary Results for NPID 128195

<b>NPID</b>	128195
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-5-1
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	>20
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	9.16
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	<0.8
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	19.79
<hr/>	
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013
<hr/>	

Chemistry Information

---

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

<b>Genus</b>	Maclura <b>species</b> aurantiaca
<b>Family</b>	Moraceae
<b>Source Type</b>	Plant
<b>Source Subtype</b>	Mulberry family
<b>Source Common Name</b>	Osage orange

---

OI Secondary Results for NPID 128196

<b>NPID</b>	128196
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-5-3
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	>20
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	>20
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	2.1
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20
<hr/>	
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013
<hr/>	

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source** Osage orange

**Common Name**

---

OI Secondary Results for NPID 128197

<b>NPID</b>	128197
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-5-7
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<b>Antifungal Data</b>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	>20
<b>Antibacterial Data</b>	
<b>S aureus IC50</b>	6.28
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	3.46
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013

---

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange

---

OI Secondary Results for NPID 128198

<b>NPID</b>	128198
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-5-12
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	>20
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	3.72
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	2.18
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	17.52
<hr/>	
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013
<hr/>	

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source** Osage orange

**Common Name**

---



OI Secondary Results for NPID 128199

<b>NPID</b>	128199
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-5-15
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013

Antifungal Data

<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	>20

Antibacterial Data

<b>S aureus IC50</b>	<0.8
<b>E coli IC50</b>	<0.8
<b>MRS IC50</b>	<0.8
<b>P aeruginosa IC50</b>	9.98
<b>M intracellulare IC50</b>	2.34

<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange

OI Secondary Results for NPID 128200

<b>NPID</b>	128200
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-7-1
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	1.7
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	>20
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	>20
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20
<hr/>	
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013
<hr/>	

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source** Osage orange

**Common Name**

---

OI Secondary Results for NPID 128201

<b>NPID</b>	128201
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-8-3
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013

Antifungal Data

<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	3.03

Antibacterial Data

<b>S aureus IC50</b>	>20
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	11.03
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20

<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange

OI Secondary Results for NPID 128202

<b>NPID</b>	128202
<hr/>	
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-8-4
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013
<hr/>	
Antifungal Data	
<hr/>	
<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	1.29
<hr/>	
Antibacterial Data	
<hr/>	
<b>S aureus IC50</b>	>20
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	8.87
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20
<hr/>	
<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013
<hr/>	

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange



OI Secondary Results for NPID 128203

<b>NPID</b>	128203
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-9-1
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013

Antifungal Data

<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	5.69
<b>C krusei IC50</b>	5.04
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	<0.8

Antibacterial Data

<b>S aureus IC50</b>	6.86
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	2.63
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20

<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013

Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange

OI Secondary Results for NPID 128204

<b>NPID</b>	128204
<b>Sample Name</b>	Compounds from ethyl acetate fraction
<b>Sample Code</b>	MAE-1-9-3
<b>Investigator(s)</b>	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
<b>Specimen part</b>	Fruit
<b>Geographic Location</b>	Kazakhstan
<b>Sample Type</b>	Molecule
<b>Submission Date</b>	12/15/2013

Antifungal Data

<b>C albicans IC50</b>	>20
<b>C glabrata IC50</b>	>20
<b>C krusei IC50</b>	>20
<b>Afumigatus IC50</b>	>20
<b>C neoformans IC50</b>	<0.8

Antibacterial Data

<b>S aureus IC50</b>	3.48
<b>E coli IC50</b>	>20
<b>MRS IC50</b>	2.09
<b>P aeruginosa IC50</b>	>20
<b>M intracellulare IC50</b>	>20

<b>RT in Tertiary</b>	RT
<b>Test Concentrations</b>	20-0.8
<b>Unit</b>	ug/mL
<b>AssayDate</b>	12/16/2013

## Chemistry Information

---

**Chemotype** Prenylated flavonoids

**Structure**

---

## Taxonomy Information

---

**Genus** Maclura **species** aurantiaca

**Family** Moraceae

**Source Type** Plant

**Source Subtype** Mulberry family

**Source Common Name** Osage orange

---

**OI Secondary Results for NPID 129074**

---

NPID	129074
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-1-7-4
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy

**Antifungal Data**

C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	13.87
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	>20

**Antibacterial Data**

S aureus IC50	>20
E coli IC50	>20
MRS IC50	>20
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20

RT in Tertiary	
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	

**Chemistry Information**

Chemotype	Unknown
Structure	

**Taxonomy Information**

Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange

**Inventory Information**

## OI Secondary Results for NPID 129076

NPID	129076
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-10-2
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	1.06
C krusei IC50	9.24
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	>20
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	>20
E coli IC50	>20
MRS IC50	>20
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

## OI Secondary Results for NPID 129078

NPID	129078
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-1-6-2
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	6.11
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	>20
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	8.85
E coli IC50	>20
MRS IC50	7.49
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

## OI Secondary Results for NPID 129079

NPID	129079
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAB-3-2-1
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	4.92
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	4.98
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	>20
E coli IC50	>20
MRS IC50	14.34
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	



## OI Secondary Results for NPID 129081

NPID	129081
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-3-5
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	9.31
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	>20
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	>20
E coli IC50	>20
MRS IC50	4.68
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

## OI Secondary Results for NPID 129082

NPID	129082
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-1-10-4
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	5.71
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	>20
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	>20
E coli IC50	>20
MRS IC50	>20
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

## OI Secondary Results for NPID 129086

NPID	129086
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAB-3-8
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	9.83
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	4.63
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	8.41
E coli IC50	>20
MRS IC50	16.86
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

## OI Secondary Results for NPID 129089


NPID	129089
Sample Name	Compounds from ethyl acetate fraction
Sample Code	MAE-1-1
Investigator(s)	Ross, S.A./Orazbekov, Y.
Specimen part	Fruit
Geographic Location	Kazakhstan
Sample Type	Molecule
Submission Date	1/10/2014
Collaborator	Kazakh National Medical University/South Kazakhstan Pharmaceutical Academy
<b>Antifungal Data</b>	
C albicans IC50	>20
C glabrata IC50	17.52
C krusei IC50	>20
Afumigatus IC50	>20
C neoformans IC50	12.37
<b>Antibacterial Data</b>	
S aureus IC50	9.53
E coli IC50	>20
MRS IC50	5.06
P aeruginosa IC50	>20
M intracellulare IC50	>20
RT in Tertiary	RT
Test Concentrations	20-0.8
Unit	ug/mL
AssayDate	1/21/2014
Assay Comments	
<b>Chemistry Information</b>	
Chemotype	Unknown
Structure	
<b>Taxonomy Information</b>	
Genus	Maclura species aurantiaca
Family	Moraceae
Source Type	Plant
Source Subtype	Mulberry family
Source Common Name	Osage orange
<b>Inventory Information</b>	

ТІРКЕМЕ Ә

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АУЫЛ ШАРУАШЫЛТЫҒЫ МИНИСТРЛІГІ АГРОӨНЕРКӘСІПТІК КЕШЕҢДЕГІ МЕМЛЕКЕТТІК ИНСПЕКЦИЯ КОМИТЕТІ		 REPUBLIC OF KAZAKHSTAN MINISTRY OF AGRICULTURE COMMITTEE OF STATE INSPECTION IN THE AGROINDUSTRIAL COMPLEX																															
(1) Экспорттаушы және оның мекен-жайы <i>Name and address of exporter</i> Оразбеков Еребулан Куандықович КАЗАХСТАН, г. Алматы, Төле би 88		(2) ФИТОСАНИТАРЛЫҚ СЕРТИФИКАТ PHYTOSANITARY CERTIFICATE 0702/2013101603331342																															
(3) Мәлімденген алушы және оның мекен-жайы <i>Declared name and address of consignee</i> Университет Миссисипи, национальный центр по исследованию природных продуктов (National Center for Natural products Research) U.S.A. state Mississippi, Memphis city.		(4) Кімге: Өсімдіктер карантині және оларды қорғау жөніндегі ұйымына (елі) TO: Plant Protection and Quarantine Organization(s) of (country) СООДИНЕННЫЕ ШТАТЫ АМЕРИКИ																															
(6) Шыққан жері <i>Place of origin</i> РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН		(5) Мәлімденген тасып өкелу пункті Declared point of entry U.S.A. state Mississippi, Memphis city.																															
(6) Шыққан жері <i>Place of origin</i> РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН		(7) Мәлімденген тасымалдау тәсілі Declared means of conveyance Авиатранспорт XXX / XXX																															
(8) Өнімнің атауы; орын саны және бұйым-түйдің сипаттамасы; айрықша белгілер (маркировка); өсімдіктің ботаникалық атауы <i>Name of produce; number and description of packages, Distinguishing marks and botanical name of plants</i>		(9) Мәлімденген саны quantity declared																															
<table border="1"> <tr> <td>Прочие фрукты, свежие</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>картонные коробки - 1</td> <td>4 кг</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> </table>		Прочие фрукты, свежие	XXX	XXX	картонные коробки - 1	4 кг	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX		
Прочие фрукты, свежие	XXX	XXX	картонные коробки - 1	4 кг																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
(10) Жоғарыда көрсетілген өсімдіктер, өсімдік өнімдері немесе басқа да карантинге жатқызылған материалдар тиісті ресми процедураларға сәйкес зерттелді және/немесе талданды және импорттаушы келісуші тарап мәлімдеген карантиндік зиянкес организмдерден таза деп танылды және рәттелетін карантиндік емес зиянкес организмдерге арналғандарын да қоса импорттаушы келісуші тараптың қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп танылды. This is to certify that the plants, plant products or other regulated articles described herein have been inspected and/or tested according to appropriate official procedure and are considered to be free from the quarantine pests specified by the importing contracting party and to form with the current phytosanitary requirements of the importing contracting party, including those for regulated non-quarantine pests.																																	
(11) Қосымша декларация Additional declaration XXX																																	
Зарарсыздандыру disinfection and/or disinfection treatment		Бөлінген жері Place of issue Территориальная инспекция по г.Алматы																															
(12) Өңдеу тәсілі / Treatment XXX		Күні / Date 16.10.2013																															
(13) Химикат (қолданыстағы зат) / Chemical (active ingredient) XXX		(14) Экспозициясы және температурасы Duration and temperature XXX																															
(15) Концентрация / Concentration XXX		(16) Күні / Date XXX																															
(17) Қосымша ақпарат / Additional information XXX		Уәкілетті инспектордың тегі Name of authorized officer Ереджилова Аягүлжан Бейсеновна Қолы Signature Ұйымның мөрі Stamp of organization																															

AA № 0510078

ТІРКЕМЕ Б

 <b>KZ.И.02.1579</b>	ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ «ВИВА ФАРМ» ЖАУАПКЕРШІЛІГІ ШЕКТЕУЛІ СЕРІКТЕСТІК	РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ВИВА ФАРМ»
	СЫНАҚТАУ ЛАБОРАТОРИЯСЫ Аккредитация куәлігі № KZ.И.02.1579 «20» ақпан 2020 жылға дейін Алматы қаласы, 2-ші Остроумов көшесі,33 Тел: +7(727) 383-74-63 Факс:+7(727) 383-74-56	ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ Аттестат аккредитации № KZ.И.02.1579 до «20» февраля 2020 года г.Алматы, ул 2-ая Остроумова,33 Тел: +7(727) 383-74-63 Факс:+7(727) 383-74-56

**ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЯ № 0258 от «21» апреля 2015 г**

Наименование продукции: Экстракт «Тотал фенолик» из плодов маклюры оранжевой  
 № анализа: ZKZ-31  
 Основание для испытаний: Заявка №21 от 16.04.2015 г  
 Заявитель, адрес заявителя: КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова, Оразбеков Е.К.  
 Вид испытаний: Контрольный  
 Страна, фирма изготовитель: КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова, Оразбеков Е.К. (научно-исследовательская работа)  
 Серия/партия: б/с Срок годности: б/с  
 Количество пробы, доставленной на испытание: 20 г  
 Дата начала, окончания испытаний: 16.04 - 21.04.15 г  
 Обозначение НД: ГФ РК, т.1  
 Условия проведения испытаний: Температура 21°С; Относительная влажность 43 %

Наименование показателей	Методы испытаний	Требования НД	Результат
Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов	ГФ РК, т.1;стр.176	не более 10 <sup>7</sup> микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в г	48 КОЕ/г
Энтеробактерии и другие грамотрицательные микроорганизмы	ГФ РК, т.1;стр.181	не более 10 <sup>1</sup> КОЕ/г	отсутствуют
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГФ РК, т.1;стр.181	должны отсутствовать	отсутствуют
<i>Staphylococcus aureus</i>	ГФ РК, т.1;стр.181	должны отсутствовать	отсутствуют
Заключение:	<i>соответствует</i>		

Испытания провел:	Проверил:	Утвердил/Дата:
Зав. МБЛ: <u>Кудрякова А.В.</u> Ф.И.О.  подпись	Зав. МБЛ: <u>Кудрякова А.В.</u> Ф.И.О.  подпись	Рук. ОКК-ИЛ: <u>Гуржина М.А.</u> Ф.И.О.  подпись Дата: <u>21</u> 201 <u>5</u> г

Протокол испытаний распространяется только на образцы, подвергнутые испытанию.  
 Частичная или полная перепечатка Протокола без разрешения ИЛ «ВИВА ФАРМ» запрещена.

ТІРКЕМЕ В

УТВЕРЖДЕН

Директор ТОО ИП «СпецПроект».

Садыкова С.С.

2014 г.



**ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА**

1) Школы Фармаии, университет Миссисипи, США, National Center for Natural Product Research

Разработано в Миссисипи

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.



Директор ТОО ИП

«СпецПроект».

Садыкова С.С.

201\_\_ г.

**ПРИКАЗ**

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

**ВРЕМЕННЫЙ  
АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ  
(Проект)**

**Наименование лекарственного средства**

Күрең маклюра жемісінің жалпы фенолды құрғақ сығындысы

Общий фенольный сухой экстракт плодов маклюры оранжевой

**Наименование и страна организации – производителя**

По договоренности сторон

(при необходимости организация производителя проводит повторную экспертизу)

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «Институт инновационных проектов «СпецПроект», Казахстан

**Предприятие и страна организации – упаковщика**

По договоренности сторон

ВАНД РК 42 –  
Вводится впервые

Срок введения установлен с  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Срок действия до  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ТІРКЕМЕ Ғ



**Опытно-промышленный регламент  
Экстракт капсулы «МА7»**

СЕРИЯ NO: 01052015

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА**

Наименование продукта	:	Капсулы «МА7»
Количественное содержание Действующего вещества	:	Общий фенольный экстракт плодов маклюры оранжевой
Кол-во (шт.)	:	1600
Дата	:	15.05.2015 г.
Теоретический выход (%)	:	
Фактический выход (шт)	:	1600
Фактический выход (%)	:	



# ВИВА ФАРМ

Физикалық-химия  
саланы бакылау  
зертханасы

Физико-химическая  
лаборатория контроля  
качества

VIVA Фарм «03» 07 2014  
 МАКУЛДАНҒАН  
 ОДОБРЕНО  
 к цели исследования  
 Гуржисина М.А.  
 Рухона - И.  
 Саланы бақылау зертханасы  
 ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЯ № 107 от 03 июля 2014 г

Наименование образца:	Аэросил 200, субстанция	Вид испытаний:	Входной контроль
Серия №:	153111314	Производитель:	Crossways Dartford Kent, Англия
Срок годности:	11.2015 г	Дата производства:	11.2013 г
Спецификация №:	ГФ РК I, т.2; стр.291	№/Дата акта отбора:	№ 273 от 30.06.2014 г
Анализ №:	C-14	Дата проведения анализа:	30.06.2014- 03.07.2014 г
Условия окружающей среды при проведении испытания	Температура <u>19,5</u> °C; Относительная влажность <u>46</u> %		

Наименование показателей	Методы испытаний	Требования НД	Результат
Описание	ГФ РК I, т.2; стр.291	Легкий, тонкий, белый аморфный порошок	Легкий, тонкий, белый аморфный порошок
Растворимость	ГФ РК I, т.2; стр.291	Практически не растворим в воде и минеральных кислотах, кроме кислоты фтороводородной. Растворяется в горячих растворах гидроксидов щелочных металлов	Практически не растворим в воде и минеральных кислотах. Растворяется в горячих растворах гидроксидов щелочных металлов
pH раствора	ГФ РК I, т.2; стр.291	От 3.5 до 5.5	5.31
Хлориды	ГФ РК I, т.2; стр.291	Не более 0.025 %	Отсутствует
Потеря в массе при сжигании	ГФ РК I, т.2; стр.291	Не более 5 %	1.5 %

Испытания провел:	Проверил:	Утвердил/Дата:
Специалист: <u>Есбекова С.М.</u> Ф.И.О. <u>Есбекова</u> подпись	Зав. ФХЛ: _____ Ф.И.О. _____ подпись	Рук.ОКК-ИЛ: <u>Гуржисина М.А.</u> Ф.И.О. <u>Гуржисина</u> подпись
Заключение: <u>Соответствует</u>		Дата: <u>03» 07 2014г</u>



<b>ВИВА ФАРМ</b>	<b>ФОРМА</b>
P-MS-09-F-03 Версия 1	<b>РАЗРЕШЕНИЕ № 115 НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ</b>

Наименование	Серия	Количество	Поставщик	Страна происхождения
ЖКЗ 169	100035	500 кг	Тоо Кук-Козакхстан	Индия

**Основание:**

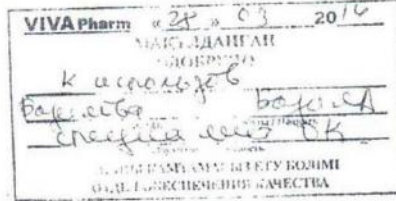
Протокол анализа № 39 от «22» 03 2014 г.

Выдан Тоо Тексеру  
Наименование организации / лаборатории / подразделения

Настоящее разрешение действует до: «02» 02 2014 г.

РАЗРЕШЕНО к использованию в производстве Важиш, 28.03.14.  
Подпись Дата

Ответственное лицо за качество:  
Специалист отдела обеспечения качества-  
Базилова А.А.



Capsugel hard gelatin capsules are meeting <2 ppm Chromium as defined in the Chinese pharmacopoeia for Vacant Gelatin. In accordance with ICH Q3C residual solvent guideline, Class 3 Solvents may be used according to good manufacturing practices such that their cumulative value does not exceed 5000ppm or 0.5%, under option 1 as defined in ICH Q3C, USP<467>, and EP General Text 5.4.

#### Physical Characteristics

This product conforms to established A.Q.L.'s for Physical Attributes.  
 Appearance - Clean empty capsules, meeting the specified requirements of color and size.  
 Odor - Free of disagreeable odor.  
 The reported disintegration time is subjective, and is provided to indicate Pass/Fail status for 15 minutes.  
 Tests for color, solubility and acidity conform to Japanese Pharmacopoeia requirements.

#### TSE/BSE Regulations

Capsugel can use blends of several pharmaceutical gelatins. When bovine gelatin is used by Capsugel, it is in full compliance with all pharmaceutical regulatory statutes. Specifically, Capsugel fully complies with the following where applicable:

- Commission Directive 2003/63/EC, compliance is demonstrated by the "Certificate of Suitability".
- Regulation (EC) No 853/2004 on specific hygiene rules for food of animal origin.
- Regulation (EC) No 999/2001 as regards specified risk material, Commission Regulation (EC) No 722/2007.
- United States FDA September 1997 Guidance for Industry.
- United States FDA - 21 CFR Parts 211, 226, 300, 500, 530, 600, 895, and 1271 related to Use of Materials Derived from Cattle in Medical Products.
- United States FDA - 21 CFR Parts 189 and 700 related to Use of Materials Derived From Cattle in Human Food and Cosmetics.
- Japanese Ministry of Health, Labor Welfare (MHLW) - "Food Sanitation Law", No. 10 in MHLW notification on Jan. 16,2004.
- Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare - Notification No. 210 of MHLW, issued on May 20, 2003.
- The raw material is derived from healthy animals slaughtered in a slaughterhouse, which have been inspected by an official veterinarian and have been deemed fit for human consumption.

Capsugel currently manufactures capsules under any (or all) of the following Certificates of Suitability:

- Nitta Gelatin R1 CEP 2005-217
- Nitta Gelatin R1 CEP 2004-247
- Nitta Gelatin R1 CEP 2004-320
- Rousselot SAS R1 CEP 2000-027
- Rousselot SAS R1 CEP 2001-332
- Gelita group R1 CEP 2003-172
- PB Gelatins R1 CEP 2002-110
- Sterling Gelatin R1-CEP 2001-211
- PB Leiner R1-CEP 2004-022
- Nitta Gelatin R1-CEP 2000-344

Manufacturing Processes:  
 No Addition of Preservatives  
 No Ethylene Oxide Treatment  
 No Irradiation Treatment

**ВИВА ФАРМ**Физикалық-химия  
сапаны бақылау  
зертханасыФизико-химическая  
лаборатория контроля  
качества**ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЯ № 089** от 15 ноября 2013 г

Наименование образца:	Капсулы, пустые	Вид испытаний:	Входной контроль
Серия №:	33942881	Производитель:	CAPSUGEL, Бельгия
Срок годности:	06.2018	Дата производства:	06.2013 г
Спецификация №:	С – УМ - 05	№/Дата акта отбора:	№ 237 от 14.11.2013
Анализ №:	УМ -02	Дата проведения анализа:	15.11.2013 г
Условия окружающей среды при проведении испытания	Температура <u>22,0</u> °С; Относительная влажность <u>49</u> %		

Наименование показателей	Методы испытаний	Требования НД	Результат
Описание	С – УМ - 05	Желатиновые капсулы размером № 1, с телом и крышечкой белого цвета	Желатиновые капсулы размером № 1, с телом и крышечкой белого цвета
Идентификация - титана диоксид - желатин	С – УМ - 05	Должно соответствовать	Соответствует
Средняя масса	С – УМ - 05	От 71.0 до 81.0 мг	74,7 мг
Распадаемость	С – УМ – 05	Не более 15 мин	10 мин 40 с
Потеря в массе при высушивании	С – УМ - 05	От 13.0 до 16.0 %	13,5 %

Испытания провел:	Проверил:	Утвердил/Дата:
Специалист: <u>Гурмиша Н.</u> Ф.И.О. <u>Гурмиша</u> подпись	Зав. ФХЛ: _____ Ф.И.О. _____ подпись	Нач. ОКК: <u>Гурмиша Н.</u> Ф.И.О. _____
Заключение: <u>Соответствует</u>	Дата: <u>15</u>	



ТІРКЕМЕ F

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ «ВИВА ФАРМ» ЖАУАПҚЕРШІЛІГІ ШЕКТЕУЛІ СЕРІКТЕСТІК	РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ВИВА ФАРМ»
---	--

СЫНАҚТАУ ЛАБОРАТОРИЯСЫ  
Аккредитация куәлігі  
№ КЗ.И.02.1579 «20» ақпан 2020 жылға дейін  
Алматы қаласы, 2-ші Остроумов көшесі,33  
Тел: +7(727) 383-74-63  
Факс:+7(727) 383-74-56

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ  
Аттестат аккредитации  
№ КЗ.И.02.1579 до «20» февраля 2020 года  
г.Алматы, ул 2-ая Остроумова,33  
Тел: +7(727) 383-74-63  
Факс:+7(727) 383-74-56

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЯ № 301 от «04» мая 2015 г

Наименование продукции: Капсулы с фенольным экстрактом и наполнителем  
№ анализа: ZKZ – 34  
Основание для испытаний: Заявка № 24 от 28.04.15 г  
Заявитель, адрес заявителя: КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова, Оразбеков Е.  
Вид испытания: Научно-исследовательская работа  
Страна, фирма изготовитель: КазНМУ им. С.Ж. Асфендиярова, Республика Казахстан  
Серия/партия: 01052015 Срок годности: 05.2016 г  
Количество пробы, доставленной на испытание: 20 шт  
Дата начала, окончания испытаний: 28.04. - 04.05.2015 г  
Обозначение НД: ГФ РК, т. 1;  
Условия проведения испытаний: Температура 21.0 °С; Относительная влажность 55.0 %

Наименование показателей	Методы испытаний	Требования НД	Результат
Описание	Визуально	Мягкие, непрозрачные капсулы продолговатой формы, содержимое капсул – порошок темно-желтого цвета.	мягкие, непрозрачные продолговатой формы, содержимое капсул – порошок темно-желтого цвета.
Средняя масса содержимого капсул и отклонение от средней массы	ГФ РК, т. 1, стр. 244	80.0 мг ± 10 % Отклонение от средней массы допускается у 18 из 20 капсул не более ± 10.0 %, у 2 из 20 – не более ± 20.0 %	77.8 мг 20/20: - 6.2 % + 8.3 %
Распадаемость	ГФ РК, т. 1, стр. 236	Не более 30 мин	7 мин 25 сек
Потеря в массе при высушивании	ГФ РК, т. 1, стр. 91	Должно соответствовать	3.5 %
Заключение:	<i>Соответствует</i>		

Испытания провел:	Проверил:	Утвердил/Дата:
Специалист: <u>Кабдуш А.Е.</u> Ф.И.О.  подпись	Зав. лабораторией: <u>Гуржина М.А.</u> Ф.И.О.  подпись	Рук. ОКК-ИЛ: <u>Гуржина М.А.</u> Ф.И.О.  подпись
		Дата: <u>05</u> 201 <u>5</u> г



Протокол испытаний распространяется только на образцы, подвергнутые испытанию.  
Частичная или полная перепечатка Протокола без разрешения ИЛ «ВИВА ФАРМ» запрещена.