

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ

ӘОЖ : 615.017:547.9

Қолжазба құқығында

НӨКЕРБЕК ШӘМШАБАНУ

***Artemisia rupestris* өсімдігі негізінде жаңа фитопрепараттардың
фармацевтикалық негіздемесін жасау**

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)

ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:

Сакипова З.Б., фарм.ғ.д., профессор

Қызайбек М., фармация саласында PhD,

Қытай, Синьцзян, Дәстүрлі Қазақ

Медицинасын зерттеу Институтының

профессоры

Павл С., фармация саласында PhD, Чехия,

Брно, Ветеринария және Фармацевтика

Университетінің профессоры

Қазақстан Республикасы

Алматы, 2015

МАЗМҰНЫ

Нормативтік сілтемелер	4
Белгілеулер мен қысқартулар	5
Кіріспе	7
1. <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігі негізінде микробқа қарсы әсерлері бар тиімді дәрілік құралдарды жасау.....	11
1.1 Вагинальды кандидоз ауруының таралуы және емдеу әдістері.....	11
1.2 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің ареалы және таралуы, экстракт құрамындағы биологиялық белсенді заттар	13
1.3 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің медицинада қолданылуы	16
1.4 Қазақстан Республикасы фармацевтика нарығындағы фитопрепараттардың, сонымен бірге вагинальды дәрілік қалыптардың маркетингтік талдауы.....	17
2 Зерттеу материалдары мен әдістері	32
2.1 Зерттеу материалдары	32
2.2 Зерттеу әдістері	32
3 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің шикізаттарын жинау және оны зерттеу, экстракт алу.....	36
3.1 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің шикізаттарын жинау және оны зерттеу: макро-микроскопиялық ерекшеліктері, сапалық талдауы.....	36
3.2 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдік шикізатының тұрақтылығын анықтау.....	45
3.3 <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінен заманауи әдістермен экстракт алу технологиясын салыстырмалы таңдау.....	48
3.4 Тәжірибелік-өндірістік технологиялық процесті валидациялау.....	56
3.5 Алынған экстракттардың биологиялық белсенділіктерін анықтау.....	64
3.6 ASWU экстрактына фитохимиялық зерттеулер жүргізу және сапалық көрсеткішін бағалау	71
3.7 ASWU экстракттың тұрақтылығы мен сақтау мерзімін анықтау	79
3.8 ASWU экстракттың жедел уыттылығын және тітіркендіргіш қасиетін анықтау	86
4 <i>Artemisia rupestris</i> экстракты негізінде вагинальды дәрілік қалыптың фармацевтикалық негіздемесін жасау.....	88
4.1 Суппозиторилердің құрамы мен технологиясын жасау.....	88
4.2 Алынған вагинальды суппозиторилерді стандарттау	94
4.3 Алынған препараттың тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау	97
Қорытындылар.....	101
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі	102
Тіркеме А.....	110
Тіркеме Ә.....	111

Тіркеме Б	112
Тіркеме В	113
Тіркеме Г	114
Тіркеме Ғ	115
Тіркеме Д	116
Тіркеме Е	117

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік стандарттарға сілтемелер қолданылған:

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

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

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

БАВ	-биологиялық активті заттар
ҚР	-Қазақстан Республикасы
ҚазҰМУ	-Қазак Ұлттық медицина университеті
МФ	-Мемлекеттік Фармакопея
МЕМСТ	-мемлекеттік стандарт
БЖ	-биологиялық жеткіліктілік
КЗ	-комекші заттар
КЖ	-комекші жұмыстар
ТҮ	-технологиялық үрдіс
ҚОМ	-қаттау, орамдау, маркілеу
Т	-температура
г	-грамм
мг	-миллиграмм
мкг	-микрограмм
л	-литр
мл	-миллилитр
мкл	-микролитр
мин	-минут
нм	нано метр
ЖЭСХ	-жоғары эффективті сұйықтық хроматография
МС	-масс спектроскопия
ЖҚХ	-жұқа қабатты хроматография
ДӨ	-дәрілік өсімдік
ДӨШ	-дәрілік өсімдік шикізаты
ДҚ	-дәрілік қалып
НД	-нормативтік құжат
УАНҚ	-уақытша аналитикалық нормативті құжат
УК	-ультра күлгін
т.б.	-тағы басқа

КІРІСПЕ

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы.

Диссертациялық жұмыста отандық медициналық тәжірибеге жаңа дәрілік өсімдік шикізатын, оның өңделген өнімдерін енгізу, фитопрепараттардың ассортиментін кеңейту мақсатында алынған зерттеу нысаны *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің шикізатына макро-микроскопиялық зерттеулер жүргізіліп, сапалық талдауы жасалынды. Алғаш рет *Artemisia rupestris* өсімдігінен оптимальды режимде әртүрлі экстракциялау әдістерін қолдана отырып құрғақ экстракттар алынды, оңтайлы әдіс және өндіріс технологиясы алынған экстракттардағы биологиялық белсенді заттардың шығымына және белсенділігіне салыстрмалы талдау жасау арқылы таңдалды. Талдау нәтижелері бойынша іріктелген фитосубстанцияға сапалық спецификация негізінде стандарттау, тұрақтылығы мен жарамдылық мерзімі анықталып, өткір уыттылығы мен тітіркеніргіштігіне сынау жүргізілді. Фитосубстанция негізінде жаңа фитопрепарат - вагинальды суппозиторилердің тиімді құрамы мен оңтайлы технологиясы құрастырылды. Зерттеулер қорытындылары негізінде алынған өнімдердің өндірісіне нормативтік құжаттар құрастырылды.

Тақырыптың өзектілігі. Қазіргі таңда елімізде қолданыстағы дәрі-дәрмектердің басым көп бөлігін импорттық өнім құрайды. Еліміздегі дәрі-дәрмек нарығының жалпы көлеміне шаққанда отандық өндіріс үлесінің нақты мәні 30% -дан және ақшалай мәні 10% -дан аспайды. Бұл салада отандық өндірісті қолду, жергілікті мамандарымыздың бәсекеге қаблетті дәрілік заттарға зерттеулер жүргізуін ынталандыру мақсатында, соңғы жылдары, Елбасымыз халықты сапалы дәрілік заттармен қамтамасыз ету мәселесіне ерекше назар аударып отыр. Қазақстан Республикасы мол өсімдік шикізат қорына ие мемлекет. Аймақты жоғары сапалы, қауіпсіз және қолжетімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету бүгінгі күннің өзекті мәселесі.

Бұл мәселені шешудің тиімді жолы жергілікті табиғи шикізаттарды жоғары деңгейде зерттеу және тиімді пайдалану болмақ. Сол себепті, елімізде көптеген бағдарламалар жасалып, біртіндеп атқарылуда. Атап айтар болсақ, «Қазақстан 2050» стратегиясы, Қазақстанның дамыған 30 ел қатарына қосылу концепсиясын, ҚР – ның 2020 жылға дейінгі «Экономиканы әртараптандыруды жеделдету» стратегиялық даму жоспары, ҚР президентінің «Қазақстан жолы 2050: бір бақсат, бір мүдде, бір болашақ» жолдауын жүзеге асыруға арналған фармацевтика саласының Қазақстан Республикасының экономикасындағы алатын орнын ескере отырып, отандық ДӨШ нан жасалған дәрілік қалыптар түрін көбейтіп, отандық фармацевтика өндірісін дамыту, жаңа өндіріс орындарын салу және бар өндіріс орындарын қайта қалпына келтіру арқылы мемлекеттің дәрілік препаратқа сұранысын қанағаттандырудың үлесін арттыру маңызды мәселеге айналып отыр.

Қазіргі таңда, синтетикалық дәрілік заттар өндірісін қамтамасыз ететін заманауи химияның айтарлықтай дамуына қарамастан, ДӨШ нан жасалған фитопрепараттардың шығарылу көлемі жыл сайын артып отыр. Өсімдік текті

пепараттардың табиғаты мен химиялық құрамы адам ағзасына барынша жақын болып келеді, сондықтан олар зат алмасу процесіне қатысуға бейім. фитотерапия тиімді, салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылады, мөлшерін жеке адамға арнап таңдап алуға болады, созылмалы ауруларда ұзақ уақыт қолдануға мүмкіндік беретін уыттылығының төмендігі дәрілік өсімдіктер негізінде жасалатын фитопрепараттар өндірісінің дамуына жол ашады.

Соңғы он жылда дәрілік өсімдіктерді қолдану өзектілігі бірнеше есеге көбейді. Бұның себебі біз бүгінде терапевтикалық сәтсіздіктер мен ятрогендік асқынулардың куәгері болудамыз. Емдеу саласындағы дәрігерлердің назары фармакологиялық белсенділігі жоғары фитопрепараттарды әртүрлі патологиялық жағдайлардың алдын алу және оларды емдеу мақсатында қолдануға бағытталуда. Сондықтан да, әлемдік фармацевтикалық нарықта фитопрепараттардың үлесінің өсу тенденциясы байқалып отыр.

Өсімдік тектес, жаңа, тиімді дәрілік заттарды табуда, дүние жүзіндегі әр елдің халық медицинасында ғасырлар бойы қолданылып келе жатқан тәжірибесінде кездесетін дәрілік өсімдіктерге деген қызығушылық жоғары.

Осы тұрғыдан алғанда, *Artemisia rupestris L.* дәрілік өсімдік шикізаты емдік қасиеті жоғары, биологиялық белсенді заттарға бай, дәстүрлі халық медицинасында қолданылып келе жатқан, Қазақстан флорасының типтік өкілдерінің бірі болып табылады. *Artemisia rupestris L.* өсімдігі халық емшілігінде бактерияларға, саңырауқұлаққа, вирусқа, қабынуға, қатерлі ісікке қарсы кеңінен қолданылатын дәрілік өсімдік. *Artemisia rupestris L.* өсімдігі аз зерттелген өсімдіктер қатарына жатады. Ол Қазақстанның ресми медицинасында пайдаланылмаған. Соңғы жылдары Қытай Халық Республикасында аталмыш өсімдікті зерттеуге болған қызығушылық күрт артып, кеңінен зерттелуде. Соның нәтижесінде Қытай елінің ғылыми медицинасында қолданысқа еніп, сол елдің фармацевтика нарығында өз орнын ала бастады.

Сонымен, *Artemisia rupestris L.* өсімдігі негізінде заманауи технологиялық әдістерді қолдана отырып, жаңа фитопрепарат жасау Қазақстан Республикасы фармацевтика нарығының шетелдік импортқа тәуелділігін төмендету мәселесін шешудегі қадамдардың бірі болып табылады.

Жұмыстың мақсаты: *Artemisia rupestris L.* өсімдігінен алынған құрғақ экстракт негізінде жаңа фитопрепарат вагинальды суппозиториялардың тиімді құрамы мен оңтайлы технологиясын негіздеу.

Жұмыстың міндеттері:

- *Artemisia rupestris* өсімдігінің шикізаттарын жинау және оны зерттеу.
- *Artemisia rupestris* өсімдігінен құрғақ экстракт алу және лабораториялық, тәжірибе-өндірістік технологиясын құрастыру
- Алынған экстракттың сапалық талдауын жасау, тұрақтылығы мен сақтау мерзімін анықтау
- Экстрактқа клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу.

- Алынған құрғақ экстракт негізінде вагинальды суппозиторилердің тиімді құрамы мен технологиясын құрастыру.
- Вагинальды суппозиторилердің сапалық талдауын жасау, тұрақтылығы мен сақтау мерзімін анықтау

Зерттеу нысаны: Зерттеуге арналған шикізат нысан ретінде *Artemisia rupestris* L. өсімдігі. 2012 жылдың тамыз айында (гүлденетін мезгіл) Шығыс Қазақстан облысы Алтай таулы аймағынан жиналды. Кептіріліп, құрғақ, көлеңке жерде сақталды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет:

- Отандық дәрілік өсімдік шикізаты - *Artemisia rupestris* L. өсімдігінен ультрадыбыстық экстракциялау әдісі арқылы экстракт алудың лабораториялық және тәжірибелік өндірістік технологиясы жасалып, биологиялық белсенділігі анықталы.

- Алынған құрғақ экстракттың сапасы бағаланды және клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілді. тұрақтылығы мен сақталу мерзімі анықталды.

- *Artemisia rupestris* L. өсімдігінен ультрадыбысты әдіс арқылы алынған экстракттың негізінде жаңа фитопрепарат вагинальды суппозиторилер жасалды.

Автордың қосқан жеке үлесі: Қойылған мақсат және міндеттерді тәжірибелік шешу, алынған мәліметтерді өз бетінше өңдеп, ғылыми мақалаларды баспаға шығару және диссертация түрінде қорытудан тұрады.

Теориялық маңызы: Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік бөлімінде келтірілген әртүрлі заманауи әдістермен құрғақ экстракт алу технологиясы, кейін де өз қолданысын таба алады. Зерттеу нәтижесінде, алынған құрғақ экстракттың саңырауқұлаққа қарсы антимикробтық қасиетін негізге ала отырып, жоғары белсенділікке ие, жаңа дәрілік қалыптарды жасау технологиясына бағдар бере алады.

Тәжірибелік маңызы: Диссертациялық жұмыстың тәжірибелік бөлімінде келтірілген әртүрлі заманауи әдістермен құрғақ экстракт алу жолдары, олардың биологиялық белсенділіктерін анықтау әдістері тиімді құрғақ экстракт алуға негіз бола алады.

Биологиялық белсенділігі жоғары құрғақ экстракт (фитосубстанция) және бұл тәжірибелі өндірістік фитосубстанция негізінде жасалған дәрілік қалып, отандық жаңа фитопрепараттардың жасалуына негіз болып, еліміздің фармацевтика өндірісінің дамуына өз үлесін қоса алады. Алынған нәтижелер негізінде екі инновациялық патентке тапсырыс берілді.

Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен негізділігі: Атқарылған жұмыстардың қазіргі таңдағы көкейкесті мәселені шешуге бағытталып, отандық және әлемдік алдыңғы қатарлы зерттеу орнындарында жасалуымен және өнімдерінің биологиялық белсенділіктері мен құрлысы заманауи құрылғылармен зерттелуімен расталады. Ғылыми-зерттеу жұмыстары ҚазҰМУ, «Фармацевт-технолог» модулінде, Чехия, Брно қаласы Ветеринария және Фармацевтика Университетінің табиғи дәрілер жасау кафедрасыда және ҚХР, Синьцзян Дәрі-дәрмектерің сапасын тексеру орталығында жүргізіліп, орындалған жұмысқа арнаулы актылер берілген.

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері: «Білім үрдісінде интеграциясы» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Алматы 2012). «Фармация және стоматологияның басымдықтары - теориядан тәжірибеге» атты II ғылыми-тәжірибелік халықаралық қатысуымен конференциясында (Алматы 2013), С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Университет күндеріне арналған халықырылық ғылыми-практикалық конференцияда (Алматы 2013, 2014). The 8th Shanghai international conference on Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine (Shanghai 2015). «Фармация саласынағы білім беру, ғылым, өндірістегі өзекті мәселелер» атты халықырылық ғылыми-практикалық конференцияда (Ташкент) 2015 баяндалды.

Жарияланымдар: Диссертация нәтижелеріне байланысты 18 басылым, оның ішінде ҚР БҒМ білім және ғылым саласында бақылау Комитеті ұсынған журналдарда 6 мақала, 9 халықаралық және шетелдік конференциялар жинағында, 1 басылым Скопус дерекқор қатарына кіретін шетелдік Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences журналында жарияланды. 2 инновациялық патентке тапсырыс берілді.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі: Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 110 бетінен құралған, 26 кесте, 37 суретті қамтиды, қолданылған әдебиеттер тізімі 111 атаудан тұрады.

1. *Artemisia rupestris* экстракты негізінде қабынуға және микробқа қарсы әсерлері бар тиімді дәрілік құралдарды жасау

1.1 Вагинальды кандидоз ауруының таралуы және емдеу әдістері

Заманауи тәжірибелік және ғылыми медицинада жыныстық жолмен жұғатын аурулар дүниежүзілік мәселеге айналып отыр, өйткені осы аурулар нәтижесінде адам ағзасының репродуктивтік және генативтік қасиеттері өзгереді, одан кандидоз, вагиноз, вульвит, микоплазмоз, хламидиоз және т.б. инфекциялық аурулар дамиды [1].

Қазіргі кезде дүниежүзінің көптеген елдерінде вагинальды инфекциялар ең көп тараған аурулар қатарына жатады. Бұл аурулар дүниежүзінде әлеуметтік, экономикалық мәселеге айналып отыр [2-3].

Вагинальды кандидоз ауруымен әйел адамдардың 75 %-ы кем дегенде бір рет жұқтырса, ал 40-45 % әйелдерде бұл ауру бірнеше рет қайталаынады екен. Әйелдердің 10–20 %-ы тасымалдаушылар қатарына кіреді. Жүкті әйелдерде бұл аурудың көрсеткіші 40 %-ға дейін жетуі мүмкін [4]. Зерттеулер нәтижесінде қынаптың шырышты қабатының зеңдерді жұқтыруы жүктілік кезінде, соның ішінде жүктіліктің соңғы үш айында арта түсетіндігі анықталды [5-6]. Әйел адамдарда кандидоздық кольпит ешқандай емді қолданбаған жағдайда да босанғаннан соң бірінші аптада-ақ кетіп қалуы мүмкін [7].

Кең ауқымды әсер ететін антибиотиктер кандида тасымалдаушылық кезінде вагинальды кандидоз ауруын жеделдетеді [8]. Құрамында көп мөлшерде эстроген-гестаген гормондары бар дәрі-дәрмектер, сонымен қатар имплантациондық және инъекциондық контрацептивтерді қолдану рецидивті түрдегі вагинальды кандидоздың дамуына түріткі болады [9].

Қант диабеті кезінде вагинальды кандидоз ауруы созылмалы, емделуі қиын, ауыр күйіне өтеді [10]. Вагинальды кандидоз ауруының ұлғаюына иммунологиялық қорғаныс жүйесінің бұзылыстары да әсер етеді [11]. Кандидоз ауруының маусымдық асқынулары жоғарғы ылғалдылық және ыстық климат кезінде, яғни жаз айларында көбірек байқалады [12].

Қазақстан Республикасында вагинальды кандидоз ауруы негізгі үш клиникалық түріне қарай жіктеледі, олар: жедел вагинальды кандидоз; созылмалы вагинальды кандидоз; тасымалдаушылық. Жедел дамиды вагинальды кандидоз ауруының ұзақтығы 2 айдан аспайды. Созылмалы вагинальды кандидоз ауруының ұзақтығы 2 айдан артық созылмалылығымен сипатталады [13-14].

Соңғы кездері кейбір ғалымдар созылмалы кандидозды микоздың асқынған түрлеріне (кандида-инфекциялары) жатқызып отыр [15-16].

Кандидоз-тасымалдаушылық дегеніміз ауру белгілерінің болмауымен сипатталады. Белгілі бір жағдайларда кандидотасымалдаушылық айқын клиникалық түрге өзгере алады [17].

Вагинальды кандидоз ауруын емдеу үшін жүйелік препараттармен бірге интروагинальды антимикотикалық препараттар қолданылады. Антимикотикалық препараттарды интروагинальды қолдану келесідей артықшылықтармен сипатталады, олар: әсер етуші заттың минимальдық

жүйелік абсорбция кезіндегі жоғарғы концентрацияны қалыптастыру мүмкіндігі, соның нәтижесінде жанама әсерлер сирек байқалады. Жоғары белсенділігімен бірге дәрілік заттар қауіпсіз, әрі қолдануға ыңғайлы болуы тиіс. Бұл аурудан сауығудың бірден-бір оңтайлы жолы болып табылады [18-19].

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының сипаттамасына сәйкес вагинальдық жолмен қолданылатын дәрілік заттарға: құрамында бір немесе бірнеше әсер етуші заттары бар сұйық, жұмсақ және қатты заттар жатады. Вагинальдық дәрілік заттар келесідей түрлерге жіктелінеді:

- вагинальдық суппозиториялар (пессариялар);
- гелдер;
- жақпа майлар;
- кремдер;
- капсулалар;
- таблеткалар;
- тампондар [20-21].

Бүгінгі таңдағы вагинальды кандидоз ауруын диагностикалау және емдеудегі жетістіктерге қарамастан ауру акушерлік-гинекологиялық аурулар арасынан алдыңғы қатарды алуда. Тағы да бір көңіл аударатын жайт, вагинальды кандидоз өзінің созылмалылығымен, бірнеше жылдар бойы қайталанып өтуімен, басқа мүшелер мен жүйелерге таралу мүмкіндігімен ерекшеленеді, олардың қызметтерін терең өзгертіп, үрдістің генерализациясына алып келеді. Антифунгинальды препараттарды ұзақ қолдану, микозбен қатар жүретін аурулардың болуы, жанама әсерлердің ауырлығы мен күшеюінің байқалуы, аллергия, көптеген синтетикалық препараттарға идиосинкрязия дәрілік өсімдіктерден жасалған эффективті заттарды іздестірудің тәжірибелік маңыздылығын күшейтеді. Табиғи биологиялық заттардың микробтарға қарсы әсер ететіні анықталған, олардың саны оннан астам әртүрлі дәрілік өсімдік шикізатымен көрсетілген. Бүгінгі таңда медицинада өсімдік текті кең спектрлі жаңа антибактериалдық заттар жеткілікті (сальвин, новоиманин, хлорофилипт), ал микробқа қарсы заттардың тобында тек сангвиритрином ғана бар. Сондықтан әйелдерде болатын гинекологиялық қабыну үрдістерін тәжірибе жүзінде емдеуге дәрілік өсімдіктер қолданылуы тиіс, себебі олардың құрамында флавоноидтар, полисахаридтер, илік заттар секілді ББЗ болады, олар қабынуға қарсы, жараны жазады және микробтарға қарсы әсер етеді. Сонымен бірге ең бастысы фунгицидтік, бактистатикалық әсерлерін көрсетеді.

ҚР нарығындағы вагинальды кандидоз ауруын емдеуде қолданылатын дәрілік қалыптардың ішінде суппозиториялардың үлестік мөлшері шамамен 50% құрайды. Бұның себебі суппозиториялар түрінде жасалатын вагинальды дәрілік қалыптың басқа түрлерге қарағанда артықшылықтары мол екендігін көрсетеді[22].

1.2 *Artemisia rupestris* өсімдігінің ареалы және таралуы, экстракт құрамындағы биологиялық белсенді заттар

Artemisia rupestris L. өсімдігі күрделі гүлдер тұқымдасы, жусан туысына жататын көп жылдық шөп тектес өсімдік. Кептірілген жер үсті бөлігі дәрі ретінде пайдаланылады. Жаз мезгілінде жинап, көлеңкеде, құрғақ орында кептіріп сақтайды [23].



A. STENBYNKE, ARTEMISIA RUPESTRIS L.
B. FÄLTBYNKE, ARTEMISIA CAMPESTRIS L.

Сурет 1 - *Artemisia rupestris* L. өсімдігі



Сурет 2 - *Artemisia rupestris* L. өсімдігі

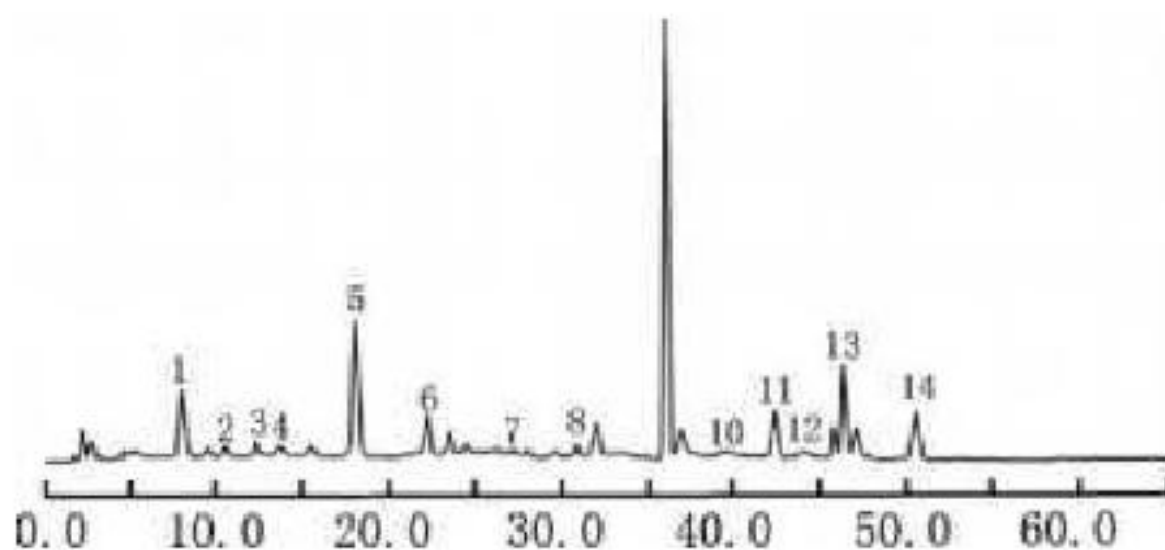
Artemisia rupestris L. өсімдігінің таралу ареалдары: Қазақстан, Қытайдың батыс аймағы (Синьцзян), Монғолия, Ресейдің европалық бөлігі, Батыс және Шығыс Сібір, Батыс Европа (Германия, Балтық теңіз жағалауы т.с.с...) қатарлы елдерге таралған [24 – 25].

Қазақстанда таралуы: Қазақстанның Есіл, Ертіс, Семей, Көкшетау аймақтарында, шығыс және батыс белдеулерінде, Қарқаралы, Зайсан, Алтай, Тарбағатай, Жонғар Алатауы, Күнгеі Аалатау, Теріскей, Қырғыз Алатауы, Батыс Тянь-Шань өңірлерінде өседі. Даланың сор және тұздысор шабынды жерлерінде, өзендердің тасты және құмды құрғақ арналарында, кейде тұзсыз шалғын далада, таулардың субальпі және альпі белдеулерінің тасты және шебенді баурайларында өседі [26].

Жусан туысына жататын өсімдіктер құрамында мол биологиялық белсенді заттар болуымен ерекшеленеді. Соның бір мысалы ретінде *artemisinin* - ді айтуға болады. Қытай Халық Республикасының атақты фармацевт ғалымы ТуЙоуЙоу, жусан тұқымдас өсімдіктерден бөліп алған *artemisinin* –нен, безгек ауруына қарсы дәрі жасап (*qinghaosu*), дүние жүзіндегі миллиондаған халықты ауру азабынан құтқарғаны үшін 2015 жылы медицина саласында Нобель сыйлығын жеңіп алды.

Соңғы 20 жылдағы фитохимиялық зерттеулер нәтижесінде *Artemisia rupestris* өсімдігінің экстракттары биологиялық белсенді сесквитерпен алкалоидтар және флавоноидтарға бай екендігі белгілі болды. Бұлардың ішінде флавоноидтар ең негізгі құрамдас бөлік болып саналады [27- 28]. Алкалоидтар *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағында емес, жапырақтары мен гүлдерінде

таралғандығы анықталған [29 - 30]. Бұл өсімдіктің саңырауқұлаққа қарсы фракцияларының құрамында флавоноидтар көбірек кездеседі [31]. *Artemisia rupestris* өсімдігі осы өсімдікке ғана тән бірегей сесквитерпен -rupestonic қышқылының қайнар көзі есептеледі. Сондықтан бұл өсімдіктің маркер қосылысы ретінде, rupestonic қышқылы *Artemisia rupestris* өсімдігінің химиялық талдауында және сапалық бағалауында қолданылады [32]. Зерттеушілер *A. Rupestris* өсімдігінен алынған эфир майларының құрамын ГХ/МС арқылы анықтағанда, эфир майының мөлшері құрғақ өсімдікке шаққанда 0.24 % құрайтындығын, сондай-ақ, аталған эфир майының негізгі құрамы artemisia кетон, туйил алкоголь және камфара екендігін анықтаған [33]. *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің бармақ ізі тәрізді хроматограммасы (Сурет 3) [34].



Сурет 3 - *Artemisia rupestris* өсімдігінің жоғары эффектифті сұйықтық хроматограммасы

Төмендегі кестеде *Artemisia rupestris* өсімдігінің құрамыдағы rupestonic қышқылының үлестік мөлшері көрсетілген [35].

Кесте 1 - *Artemisia rupestris* өсімдігінің құрамыдағы rupestonic қышқылының үлестік мөлшері

<i>Artemisia rupestris</i> өсімдігі	Жапырағы	Гүлі	Сабағы	Тұтас шөбі
rupestonic қышқылының үлестік мөлшері	1.161%	1.490%	0.04%	0.085%

1.3 *Artemisia rupestris* өсімдігінің медицинада қолданылуы

Қазақ халқы дүние жүзіндегі мәдениеті, дәстүрлі шаруашылығы ерте дамыған ұлттардың бірі. Ұланғайыр алқапты ата қоныс мекен еткен қазақтар сан ғасырдан бергі ұлы табиғатпен етене жанасып, тел өскен ұзақ тарихи барыста шипагерлік білімдерді де молынан жинақтап, оны халық кәдесіне жарата білген. Қазақ халқында «Ерменді жерде ер өлмейді» деген нақыл сөз бар. Осылайша жусан, ермен тұқымдастарының адам ағзасына ерекше рөлін ертеден ақ пайымдаған. Қазақтың халық емшілігінде *Artemisia rupestris* L. өсімдігін «Киелі ермен» деп атаған [36-37].

Artemisia rupestris L. өсімдігі Қазақ және Қытай халық емшілігінде бактерияға, саңырауқұлаққа, вирусқа, қабынуға, қатерлі ісікке қарсы, бауырдың түрлі қабынуларында, қызып жайсыздануда, таралғыш тұмауға, аллергияға, улы жәндіктердің шағуында, жүйке жүйесінің қабынуында, есекжем, түрлі тері және шырышты қабық жаракат ісіктеріне, әйел жыныс мүшесінің ауруларына қолданылады. ас қорыта алмауда, асқазан кеуіп ауырғанында, тәбет ашу үшін, асқазан жұмысын жақсарту, асқазан мен ішектің жұмысын реттеу, асқазан сөлінің қышқылдығын көтеріп, өттің бөлінуін жақсарту, қыжылды кетіру үшін де қолданылады. Дәстүрлі медицинада аталмыш өсімдікті түрлі ауруға қарсы шай сияқты қайнатып ішкен немесе құрамындағы суды буландырып, қалған тосапты ауырған орынға жаққан [38 - 41].

Соңғы жылдары Қытай зерттеушілерінің бұл өсімдікке болған қызығушылықтары артып, жаппай зерттей бастады. Соның нәтижесінде *Artemisia rupestris* L. өсімдігі Қытай Халық Республикасының ғылыми медицинасына қоланысқа енді. Аталмыш өсімдік құрамындағы биологиялық белсенді заттардың бірі rupestonic қышқылы вирусқа қарсы жоғары белсенділік көрсетеді. Сол себепті ол Қытай Халық Республикасында жасалған суық тию мен тұмауға қарсы жоғары белсенділік көрсететін грануланың, басты құрамдас бөлігі ретінде, құрамына енгізілген (Fufang Yizhihao Keli, No. Z20026711) [41]. Сонымен қатар бұл өсімдік суық тиюге және тұмау вирустары келтіріп шығарған жоғары тыныс жолдарының инфекцияларын емдеуде қолданылатын таблетка, капсула т.с.с. дәрілік қалыптардың құрамына кіреді [43]. Кейбір ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижесі rupestonic қышқылының туындылары да тұмауға қарсы дәрі-дәрмек жасауың негізі бола алатындығын дәлелдеп отыр. Сонымен қатар rupestonic қышқылының туындыларын құрылымдық өзгерту арқылы синтездеп, белсенділігі жоғары, жанама әсері төмен вирусқа қарсы жаңа препараттар жасауға болатындығы анықталған [44-46]. *Artemisia rupestris* өсімдігінің қабынуға қарсы өте жақсы әсер ететіндігі, бұның себебі ол PGE2 сияқты қабыну медиаторларының әрекетін тоса алатындығын ғылыми зерттеулер нәтижелері дәлелдеп отыр [47]. Құрамындағы негізгі құрамдас бөліктерінің бірі *Artemisia rupestris* болған композициялы препараттар вирустар мен бактерияларды жойып, қабынуды азайтып, ауруды басуға, қанауды тоқтатып, жараны тезірек жазуға, қан айналысын жақсартып, қызуды түсіруге қолданылады [48-50]. Қытай дәстүрлі медицинасында қолданылып

келе жатқан, қатерлі ісікке және тері ауруларына қолданылатын композицияның да негізгі құрамдас бөліктерінің бірі *Artemisia rupestris* өсімдігі [55]. Бұл өсімдік дезинфекциялық сұйықтықтың және ісікті басып, ауруды азайтатын линименттің де құрамына кіреді [52-53]. *Artemisia rupestris* өсімдігінің экстрактынан жасалған препарат диабет ауруын емдеуде және алдын алуда қолданылады және аталмыш өсімдік экстрактынан жасалған жақпа май терідегі күйікті және дақтарды емдеуге арналған [54-55]. *Artemisia rupestris* шөбінен жасалған шәйді асқазан ауруында, қандағы холестерин мөлшерін азайтуға ішеді [56-57].

1.4 Қазақстан Республикасы фармацевтика нарығындағы фитопрепараттардың, сонымен бірге вагинальды дәрілік қалыптардың маркетингтік талдауы

Инфекциялық аурулардың кең таралуы және микроағзалардың қолданыстағы антибиотиктарға резистенттігінің пайда болуы жаңа дәрілік заттарды іздестіруді көкейкесті мәселе етеді. Дүниежүзлік денсаулық сақтау ұйымының ақпараты бойынша халықтың 80% - дан астамының өсімдік негізінде дайындалған препараттарды қалайтындығы белгілі болған [58].

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасы Фармацевтика нарығы халықтың дәрі-дәрмекке мұқтаждығын толығымен қанағаттандыру үшін шетелен енгізілетін импорттық дәрі-дәрмектерге бағыныштығын байқатады. Отандық өндірістің дәрі-дәрмек үлесінің жалпы тұтынылуы бар болғаны 15% құрайды. Орын алып отырған жағдай Қазақстан Республикасының үкіметін де, сонымен қатар фармацевтикалық өнімдерді өндірушілерді де ойландырмай қоймайды, себебі дәрі-дәрмектер кез-келген мемлекеттің ұлттық қауіпсіздігі болып табылады. Бұл жағдайды шешу бойынша шаралар қабылданған. Алғашқы қадам фармацевтикалық және медициналық өндірісті дамытудың Мемлекеттік Бағдарламасын қабылдау болып табылды, мұндағы басты рөл дайын дәрі-дәрмек түрлеріне берілді, олардың дәрі-дәрмек нарығындағы үлесі қазіргі уақытта 90% асады. Одан басқа фармацевтика саласын дамыту үшін мемлекетіміз басқа да салалық заңнамалық және нормативтік актілер қабылдаған, соның нәтижесінде отандық өндірушілер өнімі үлесінің қазіргі уақытқа дейін тек 15%-ға дейін өсуіне алып келді [59].

Адамзат баласы үшін дәрілік өсімдіктің пайдасы өте зор. Ол әр түрлі ауруға ем. Дәрілік өсімдіктер адам ағзасын нығайтады, оған күш-қуат береді, бауыр мен бүйректің, жүрек пен өкпенің, асқорыту жүйесі мен әр түрлі бездердің қызметтерін жақсартып, қан қысымы мен зат алмасуды ретке келтіреді. Ағзаға жиналған зиянды, улы заттарды несеп, нәжіс, қақырық, тер арқылы сырытқа шығарады. Микробтар мен бактериаларды, вирустарды жояды. Ауырған жерді, қызуды басады, қан тоқтатады, орталық нерв жүйесін тыныштандырады, т.б.

Қазақстан – өсімдіктерге өте бай өлке. Өсімдіктану (ботаника) ғалымдарының дәлелдеуінше, республикамызда 6 мың өсімдіктің түрі бар екен. Соның 500-ге жуығы дәрілік өсімдіктер көрінеді [60].

Осы заманғы ресми медицинаның қол жеткізген табыстары орасан. Дегенмен, ресми медицинада қолданылып жүрген химиялық дәрілер, екінші жағынан, адамның иммундық қорғаныш жүйелеріне орны толмас зиян келтіреді. Химиялық қосылыстардан тұратын дәрілерді жиі пайдалану салдарынан қазір «дәрілік ауру» кең жайылып барады. Осы күндері екінің бірі аллергияға шалдыққан. Оны ғалымдар уланудың қасіреті деп есептейді. Демек, ресми медицинаның тұйыққа тіреле бастағаны белгілі болды. Оның келешегі қалай боларын болжау қиын. Бір анық нәрсе бұрынғындай оптимизм жоқ. Бұл айтқанымыз халық емшілігіне дұрыс қарап, ерекше назар аудару керектігін дәлелдейді [61].

Қазіргі кезде дәрілік өсімдіктерден жасалған фитопрепараттарға кең ауқымда көңіл бөлінуде. Фитопрепараттар, қазіргі таңда, дәрілік заттардың 85-тен көп фармакотерапевтикалық тобының құрамына енген және басым бөлімінің синтетикалық алмастырғышы жоқ. Бұл дәлел белгілі бір дәрежеде көптеген табиғи қосылыстарды (алкалоидтар, флавоноидтар, дәрумендер, карденолидтар, т.б.), органикалық химияның жоғары дәрежелі дамуына қарамай, синтездеу әлі мүмкін емес немесе экономикалық тиімді емес. Синтездеу мүмкін болғанда да, фитопрепараттар активтілігін жоғарлататын немесе күшейтетін ілеспелі компоненттері бар негізгі биологиялық белсенді заттар кешенінің болуымен әмбебап артықшылыққа ие. Бұдан басқа, фитопрепараттар құрамында тірі ағза өндірген заттар бар. Сондықтан олар зат алмасу үрдісіне қатысуға бейім.

Елбасымыздың Қазақстан халқына жолдауында халықты сапалы дәрілік заттармен қамтамасыз ету мәселесі ерекше назарға алынып отыр. Жоғарыда көрсеткеніміздей, Қазақстан Республикасы мол өсімдік шикізат қорына ие мемлекет. Аймақты жоғары сапалы, қауіпсіз және қолжетімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету бүгінгі күннің өзекті мәселесі. Бұл мәселені шешудің тиімді жолы жергілікті дәрілік өсімдік шикізаттарды жоғары деңгейде зерттеу және пайдалану болмақ.

Ойлаған нәтижеге жету үшін түрлі шаралар жиынтығын, оның ішінде дәрі-дәрмектер нарығын, олардың түрлерін, сыртқы, сонымен қатар ішкі бәсекелестерді маркетингтік зерттеу, тауарлардың өндірісін, сапасын және бәсекеге қабілеттілігін зерттеу сияқты ғылыми-зерттеу шараларын орындау қажет.

Адамдардың орташа өмір сүру ұзақтығының артуы және халық санының өсуі дәрі-дәрмекке сұранысты арттырады, оның ішінде қартайған адамдардың ауруларын емдеу мен олардың алдын алу үшін көп қолданылады. Мұның нәтижесі дәрі-дәрмек өндірісін, оның ішінде жергілікті қолданысқа арналған дәрі-дәрмек түрлерін үнемі арттырып отыру болып табылады.

Сыртқы қолданысқа арналған дәрі-дәрмек препараттарының Қазақстан Республикасындағы заманауи емес номенклатурасы өте ауқымды, оны екі үлкен топқа бөлуге болады: белсенді фармацевтикалық ингредиент ретінде синтетикалық дәрілік заттарды құрайтын дәрі-дәрмектер және әсер етуші заттары дәрілік өсімдік тектес заттар болып табылатын дәрі-дәрмектер.

Сыртқы қолданысқа арналған фитопрепараттар нарықта негізінен жақпа майлар, майлы экстракттар, суппозиторилер, тамызғылар, гелдер, пленкалар түрінде ұсынылған. Олардың ішіндегі ең кеңінен таралған дәрі-дәрмекті түрлері 65%-дан астамын құрайтын жақпа майлар болып табылады; суппозиторилер 15% құрайды; өсімдік майлы экстрактілер - 12% құрайды; пасталар, тамызғылар бірге 5% шамасын құрайды, гелдер, бұласырлар, пленкалар, қарындаштар - 3% құрайды [62].

Жұмсақ түрдегі дәрі-дәрмектер 100-ден астам мемлекеттен, оның ішінде Германиядан, Австриядан, Португалиядан, Бельгиядан, Швейцариядан, Польшадан, Венгриядан, Словениядан, Италиядан, Эстониядан, Литвадан, Үндістаннан, Ираннан және т.б. импортталады, жақын шетел мемлекеттерінен өнімдер Ресей, Беларусь, Украина өндірушілерімен ұсынылған.

Дәрі-дәрмектерді номенклатуралы талдау тіркелген жұмсақ дәрі-дәрмектердің жалпы мөлшерінің 94%-ы жақын және алыс шетел мемлекеттерінен импортталған болып табылатынын көрсетті. Қазақстан Республикасында жұмсақ дәрі-дәрмек түрлерінің өндірісі негізінен кеңес заманының атауларымен және технологиясымен байланысты. Олар стрептоцидті, мырышты, ихтиолды, күкіртті, метилурацил, фурацилин, бальзамдық линимент және т.б. сияқты жақпа майлар. Заманауи жоғары технологиялы жұмсақ дәрі-дәрмек түрлері мүлдем жоқ. Алдыңғы орындарды мына зауыттар алады: «Зато», «Ромат», «Шаншаров» ЖШС, «Рауан», «Фармация» АҚ (Қарағанды). Қалған компаниялар 1-2 атаулардан ғана өндіреді.

Талдау арқылы ерекше топты әсер етуші заттары суық тиюге қарсы, микробқа қарсы, регенарцияны арттыратын, ауыруды басатын, күйге қарсы, тітіркендіргіш және қышымаға қарсы сияқты әртүрлі фарматерапевтік топтар болып келетін дәрілік өсімдікті шикізаттан алынған биологиялық белсенді заттардан тұратын жақпай майлар құрайтыны анықталды.

Сонымен қатар, талдау нәтижесінде нарықта көбінесе суық тиюге қарсы әсері бар фитопрепараттар кездесетіні анықталды. Олардың үлес салмағы 34% құрайды. Одан кейін микробқа қарсы әсері бар фитопрепараттар тобы көп кездеседі, олардың үлес салмағы 21% құрайды. Одан кейін регенарцияны күшейтетін препарат 16% құрайды, азырақ таралғаны ауыруды басатын әсері бар фитопрепараттар тобы - 11%, күйікке қарсы препарат - 9%, тітіркендіргіш - 7%. Гемостатикалық, капиллярды күшейткіш, сергітетін және қышымаға қарсы фитопрепараттардың қосындысы тек 2%-ды ғана құрайды [63]. Нарықта кездесетін препараттарды өсімдік түрінің жүйелі түріне қарай зерттеу де қызығушылық тудырады. Талдау нәтижесінде бұршақты және қиын гүлдейтін, мирта тұқымдастарынан алынған фитопрепараттар кеңінен таралғаны анықталды, олар шамамен 41% құрайды. Одан кейін алқа тұқымдастар, көкнәр және қайың тұқымдастар келеді - 21%. Астық тұқымдастар, валерьян, жаңғақ тұқымдастар шамамен 31% құрайды [64].

Алдыңғы орынды эфирмайлы өсімдіктер алатыны анықталды, олардың үлесі 33% құрайды. Одан кейінгі орында құрамында алкан бар дәрілік

өсімдіктер, олардың үлесі 18% құрайды. Үшінші орынды құрамында флаванонид бар дәрілік өсімдіктер алады, оларды үлесі 13% құрайды. Одан кейін құрамында кумарин, шайыр, майлы майлар және т.б. бар барлық қалған дәрілік өсімдіктер орын алады. Олардың үлесі әрқайсысы шамамен 6% құрайды [65].

Қазақстан Республикасының халқы дәрілік заттармен толықтай қанаттандырылмаған, адам өмірінің орташа ұзақтығының артуына орай, ауру түрлерінің кеңеюіне байланысты дәріге деген халықтың сұранысы артуда. Қазіргі таңда жұқпалы аурулардың алуан түрлілігі және кең таралуы барлығымызға белгілі, жыныс мүшелерінің инфекциялық-қабыну аурулары, соның ішінде гинекологиялық патологиялар құрылымында 60-75% алғашқы орынды алып отыр [66].

Әйел жыныс мүшесінің қабыну аурулары келесідей жіктеледі: 1) Жыныс мүшелерінің төменгі бөлігінің салыстырмалы қабыну үрдістері (вульвит, бартолинит, кольпит, вагинизм, эндоцервицит, жатыр мойны эрозиясы); 2) Жыныс мүшелерінің жоғарғы бөлігінің салыстырмалы қабыну үрдістері (эндометрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, параметрит); 3) Қынаптың жұқпа аурулары (бактериалды вагиноз, арнайы емес вагинит, вагинальды кандидоз, трихомонадты вагинит) [67]. Инфекциялық ауруларды емдеуде бір дәрімен шектеле қоймайды, толық емделу үшін дәрілік препараттар кешені тағайындалады. Қоздырғыштарға қарсы негізгі препараттармен қоса иммуномодуляторлар, адаптогендер, энзимдер, жергілікті әсер етуші препараттар, спецификалық емес препараттар, қалыпты микрофлораны қалыптастырушы препараттар қолданылады.

Дәрілік затты қолданудың тиімділігі мен ыңғайлылығына дәрілік қалып түрінің ықпалы зор. Қазіргі гинекологиялық практикада әртүрлі вагинальды дәрілік қалыптар: ерітінділер, суппозиторилер, кремдер, бальзамдар, гельдер, эмульсиялар, вагинальды таблеткалар, спрейлер және т.б. қолданылады. Төмендегі кестеде әйел жыныс мүшелерінің ауруларында вагинальды қолданылатын әртүрлі дәрілік қалыптардың оң және теріс жақтары келтірілген.

Кесте 2 - Жыныс мүшесінің ауруларында вагинальды қолданылатын әртүрлі дәрілік қалыптардың артықшылықтары мен кемшіліктері

Қалып түрі	Артықшылықтары	Кемшіліктері
1	2	3
Сұйық	Біртегіс таралады	Терапевтикалық әсерінің қысқа уақыты
Қатты (таблетка, капсула, пессарилер)	Қолдануға ыңғайлы, терапевтикалық әсері ұзақ	Дәрілік заттың бағытталған әсеріне әрдайым қолжеткізу мүмкін емес.

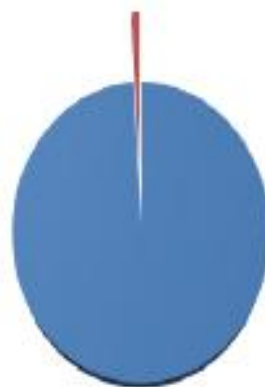
2 – кестенің жалғасы

1	2	3
Газ тәрізді	Бөлшектердің ұсақтығы, шырышты қабаттан тез сіңімділігі, оптималды өлшемі кеңінен қолдануға мүмкіндік береді	Емдік әсерге толық қол жеткізу мүмкін емес. Сепкіш құралдар ағзаның бейімделуіне әкеледі
Жұмсақ (суппозитор илер)	Ұзақ уақытты әсер тиімділігі, ыңғайлы пішін, қолдануға тиімді, әрі біртегіс таралады.	Жүктіліктен қорғайтын жұмсақ дәрілік қалыптар 100 пайызға қорғай алмайды
Крем	Қолдануға ыңғайлы арнайы аппликатор арқылы қынапқа енгізіледі. Әсер тиімділігі ұзақ уақытты қамтиды.	ДЗ пен қосымша заттардың әрекеттесу мүмкіндігі
Гель	Аз компонентті құрам, ұзақ әсер көрсетеді, адгезивті, гель рН-ы қанағаттандырады, тез және біркелкі таралады, шырышты қабаттан тез сіңеді.	Микроағзалардың көбеюі мүмкін, оны болдырмау үшін құрамына консерванттар қосылады
Жақпа май	Емдік әсері жоғары, жағымды консистенциялы, қолдануға қарапайым, жанама әсері аз, нәтижеге тез қол жеткізуге болады, салыстырмалы арзан	Қабыну ошағына терең ене алмайды. Вагинальды қолданғанда әсер тиімділігі төмен
Бальзам	Жоғары емдік әсер, дозасын дәл өлшеу, бөлшектердің ұсақтығы нәтижесінде тез сіңімді, қолдануға ыңғайлы	Сақтау кезінде микробтық контаминация болуы мүмкін

Көптеген мамандардың пікірінше, гинекологияда жұмсақ дәрілік қалыптарды қолдану өте перспективті, сондықтан оладың ассортиментін ұлғайту қазіргі фармацевтикалық технологияда назар аударарлық жайт. Шырышты қабаттан сіңірілетін дәрілер тез сіңеді [68].

Отандық нарықта дәрілер саны көбейіп, жыл санап артуда. Төмендегі суретте Қазақстан нарығындағы вагинальды қолданылатын дәрілік қалыптардың үлесі келтірілген. ҚР мемлекеттік реестріндегі 7445 дәрілік заттың жалпы есебі бойынша 71 дәрілік препараттар, яғни 0,95% вагинальды қолданылатын дәрілік қалыпқа тиесілі.

ҚР Мемлекеттік Реестріне тіркелген вагинальды қолданылатын препараттардың үлестік мөлшері

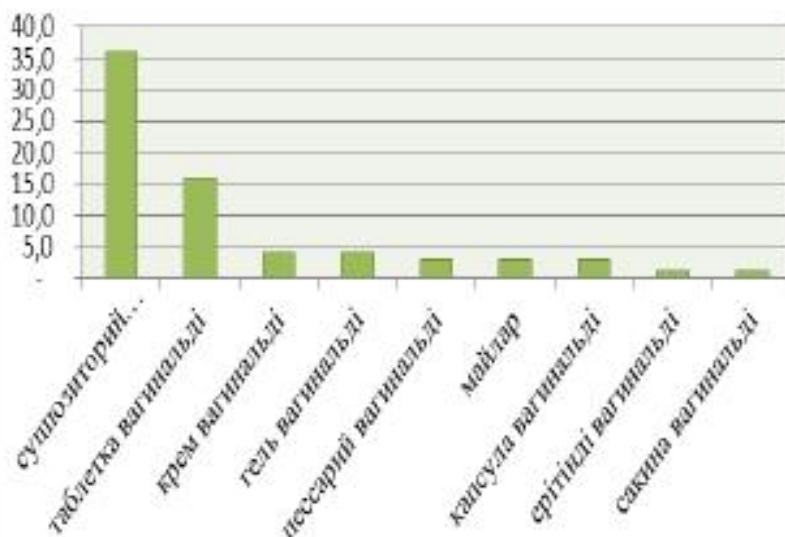


- ҚР Мемл. Реестрге тіркелген басқа препараттар 99,05%
- Вагинальды қолданылатын препараттар 0,95%

Сурет 4 - ҚР Мемлекеттік Реестріне тіркелген вагинальды қолданылатын препараттардың үлестік мөлшері

Төмендегі суретте вагинальды қолданылатын препараттар ішіндегі әртүрлі дәрілік қалыптардың үлесі келтірілген. Олардың ішінде вагинальды қолданылатын суппозитори - 36, таблетка вагинальды - 16, пессарий - 3, гель - 4, өсімдік майлары - 3, крем - 4, капсула вагинальды - 3, ерітінді - 1 тіркелген және вагинальды сақина - 1 [69].

Вагинальды қолданылатын дәрілік қалыптардың ҚР нарығындағы үлестік мөлшері



- Тіркелген вагинальді дәрілік қалыптар саны

Сурет 5 - ҚР нарығындағы вагинальды қолданылатын дәрілік қалыптардың үлестік мөлшері

Суреттен байқағандай, ҚР нарығындағы әйел жыныс мүшелерінің ауруларын емдеуге қолданылатын препараттардың, әсіресе вагинальды препараттардың басым көпшілігі суппозиторилер мен таблеткалар.

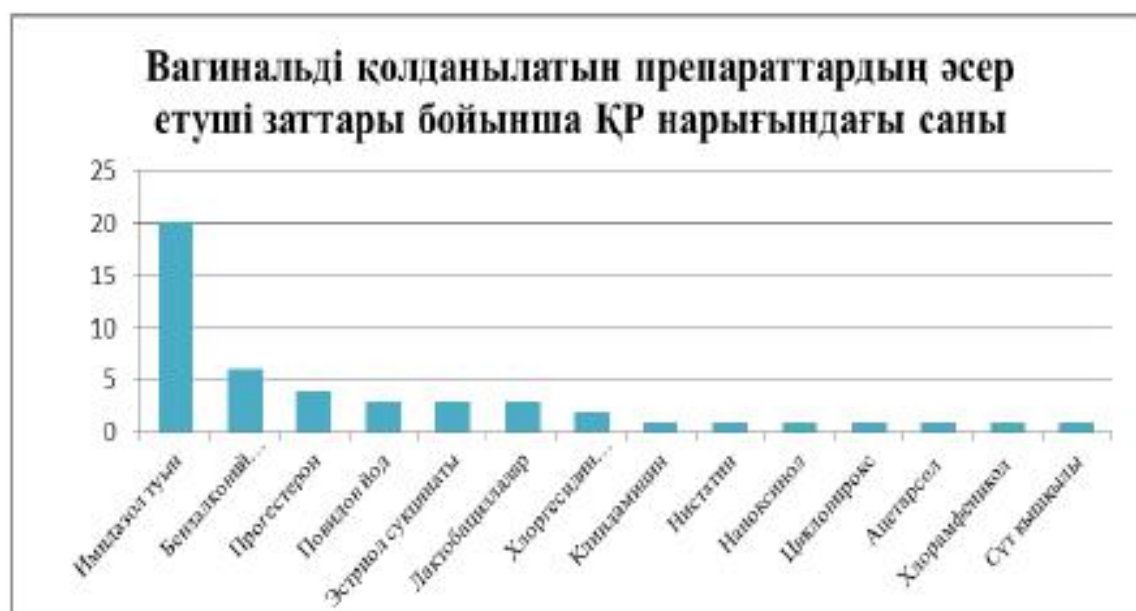
Кесте – 3 ҚР нарығындағы жалпы вагинальды қолданылатын жұмсақ дәрілік қалыптар және оларға сипаттама

Атауы / АТХ жіктеу	Әсер етуші компонент/АТХ тобы	Өндіруші ел	Қолданылуы
1	2	3	4
Метрогил Плюс гель G01AF20	Метронидазол (Имидазол туындысы)	ЮНИК ФАРМАСЬ ЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРИЗ (ҮНДІСТАН)	Метронидазолға сезімтал микроағзалармен шақырылған урогенитальді трихомониазда, вагинитте
Фарматекс крем G02BB	Бензалконий хлориді (контрацептив)	INNOTECH (ФРАНЦИЯ)	Спермицидті әсер етеді және гонорея, хламидиоз, трихомониазда, герпес коздырғыштарына қарсы
Вагилак гель G01AX14	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. (Гинекологиялық ауруларда микробқа қарсы)	"ФАРМАСА ЙНС" компаниясы (УКРАИНА)	Қынап микрофлорасын жергілікті емдеуге және бұзылысының алдын-алуға
Экофемин гель G01AX14	Lactobacillus acidophilus 100 млн. КОЕ (Гинекологиялық ауруларда микробқа қарсы)	<u>PHARMA-VINCI A/S</u> (ДАНИЯ)	Бактериалды вагиноз, арнайы емес вульвовагинит, гормон тәуелді кольпит, жоспарлы гинекологиялық ота жасауға дайындық, антибактериалды емнен кейінгі кезең
Прожестожель гель G03DA04	Прогестерон (Прегнен туындылары)	BESINS MANUFACT BELGIUM (БЕЛГИЯ)	Гормоналды контрацептив қолданумен, пременопаузамен, жүктілікпен байланысты сүт бездеріндегі ауруда.

3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
Гинофорт® крем 2% G01AF15	Бутоконазол нитраты 100 мг (Имидазол туындысы)	ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» 1103 БУДАПЕШТ, ДЪЕМРЕИ, 19-21, (ВЕНГРИЯ)	Candida albicans шақырылған қынаптың саңырауқұлақ ауруларында
Ломексин крем G01AF12	Фентиконазол нитраты (Имидазол туындысы)	CATALENT ITALY S.P.A. (ИТАЛИЯ)	Вульвовагинальды <u>кандидоз</u> ; вагинальды трихомониаз.
Пимафуцин крем G01AA02	Натамицин (антибиотик)	ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V. (НИДЕРЛАНД Ы)	Кандидозды вульвовагинит, саңырауқұлақтық аурулар
Кандид гель 2% G01AF02	Клотримазол (Имидазол туындысы)	<u>ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТ ИКАЛЗ ЛТД.</u> (ҮНДІСТАН)	Кандидозды вульвовагинит; Трихомониаз; Клотримазолға сезімтал микроағзалармен шақырылған генитальді суперинфекциялар
Канизон крем G01AF02	Клотримазол (Имидазол туындысы)	AGIO PHARMACEUTICALS CLOTRIMAZOLE (ҮНДІСТАН)	Кандидозды вульвит, вульвовагинит, баланит, <u>трихомониаз</u>
Интимдік гигиенаға арналған крем гель Lacticum G01AD01	Сүт қышқылы (органикалық қышқыл)	PHARMAGROUP LABORATORIE, ЭЛЬФАНПО (УКРАИНА)	Бактериалды инфекцияның алдын-алу, интимдік зонаның табиғи микрофлорасын қалпында ұстау, тазарту мақсатында
Канолен крем G01AX12	Циклопирокс оламин (Гинекологиялық ауруларда микробқа қарсы)	БИОФАРМА ИЛАЧ. САН. БЕ. ТИДЖ А.Ш. (ТҮРКИЯ)	Саңырауқұлаққа қарсы, онихомикозда

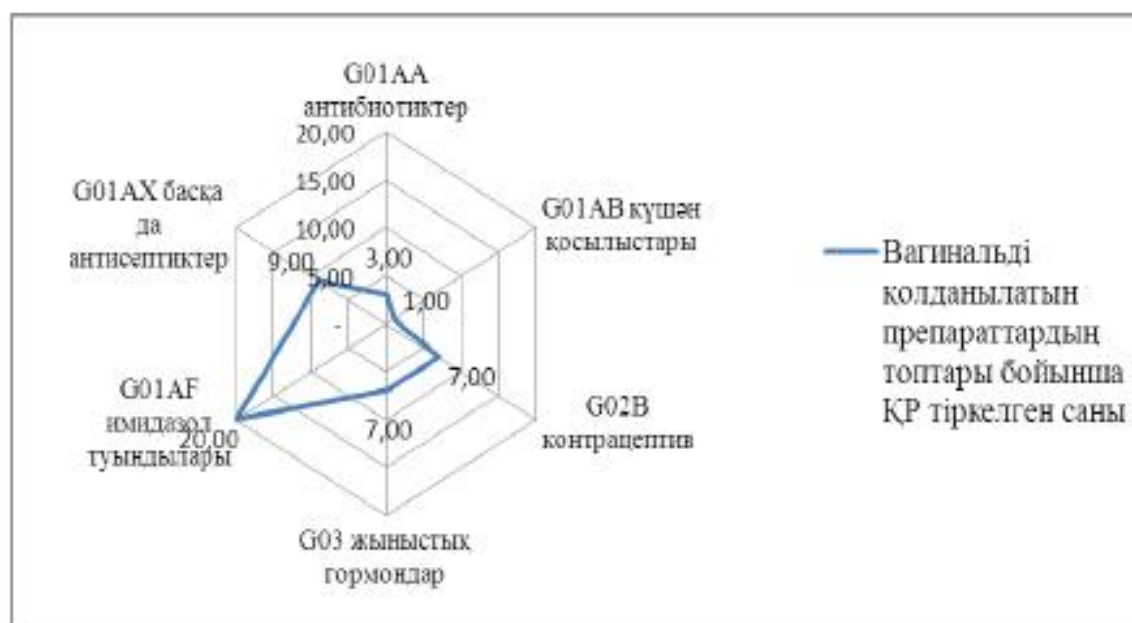
Жоғарыдағы кестеден көргендей, вагинальды дәрілік препараттардың негізгі әсер етуші заттары антимикробтық әсері бар имидазол туындылары, әсіресе метронидазол, клотримазол сияқты және микрофлораны реттеуші қасиетке ие *Lactobacillus acidophilus* сияқты белсенді бактериялар, сондай-ақ гормонды препараттар жиі қолданылады.



Сурет 6 - вагинальды препараттардың әсер етуші заттары бойынша талдауы

Вагинальды қолданылатын препараттардың көбісі инфекциялық ауруларға қарсы бағытталған, мысалы имидазол туындысы препараттары көшбастап тұр. Кейінгі кезекте контрацептивті препараттар және гормондық препараттар көп тіркелген.

Келесі суретте ҚР Мемлекеттік Реестрге тіркелген вагинальды қолданыстағы препараттардың адам ауруларының анатомо-терапевтік-химиялық жіктелуіне байланысты топтары, бөлімдері бойынша саны көрсетілген.



Сурет 7 – вагинальды қолданылатын препараттардың АТХ топтары бойынша ҚР тіркелген саны

Төмендегі кестеде ҚР вагинальдық ауруларды емдеуге арналған дәрілік қалыптардың номенклатурасы (дайын дәрілік қалыптар) берілген.

Кесте 4 – Вагинальдық ауруларды емдеуге арналған дәрілік қалыптардың номенклатурасы (дайын дәрілік қалыптар)

Дәрілік заттың атауы	Құрамы	Дәрілік қалпы	Қолданылуы
1	2	3	4
Клион D-100 (Klion D-100)	Метронидазол - 0,1, миконазол нитрат - 0,1	Вагинальды таблеткалар	Трихомонадаға және зендерге қарсы әсер көрсетеді. Вагиниттерде, аралас микрофлора өзгерістерінің нәтижесінде пайда болған қынаптың инфекциялық ауруларында пайдаланылады.
Далацин (Dalacin)	Клиндамицин фосфаты - 2%	Аппликаторы бар тубаға салынған вагинальды крем	Микробқа және қабынуға қарсы әсер етеді. Вульвовагиниттерде, эндометриттерде, парауретриттерде қолданылады.
Полижинакс (Polygynax)	1 капсуланың құрамында: нистатин-100 мың ХБ, неомицин сульфаты-35 мың ХБ, полимиксиннің В сульфаты-35 мың ХБ	Вагинальды капсулалар	Вагинальдық және бактериальдық цервиковагинальдық және аралас инфекциялар кезінде қолданылады.
Бетадин (Betadine)	Поливинилпирролидон-йод-0,2	Вагинальды суппозиторийлер	Микробқа қарсы әсер көрсетеді. Вульвовагиниттерде, циститтерде, бартолиниттерде, эндоцервициттерде қолданылады.

4 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
Эконазол-ЛШ (Econazolum-LH)	Эконазол нитраты-0,15г	Вагинальды суппозиторийлер	Зеңдерге қарсы кең спектрлі әсер көрсетеді, салыстырмалы түрде грам оң бактерияларға белсенді. Вульвиттерді, вульвовагиниттерді, бартолиниттерді, уретриазаны емдеуде қолданылады.
Нитазол қосылған вагинальдык суппозиторийлер (Suppositoria vaginalia cum Nitazolo)	Нитазол-0,12г	Вагинальды суппозиторийлер	Әйел несеп-жыныс мүшелерінің жедел және созылмалы трихомониаздарын емдеу үшін пайдаланылады.
Нистатин қосылған вагинальдык суппозиторийлер және таблеткалар (Suppositoria et Tabulettae Vaginalia cum Nystatino)	Нистатин-100 мың. ӘБ	Вагинальды суппозиторийлермен таблеткалар	Candida туыстастығының зеңдеріне қарсы қолданылады. Сонымен бірге генитальдык және вагинальдык кандидоз кезінде қолданылады.
Шырғанақ ҚМ (Oblepiol-LH)	Шырғанақ майының - 0,35 г концентраты	Вагинальды суппозиторийлер	Кольпиттерде, вагиниттерде, эндоцервициттерде, жатыр мойнының эрозиясы

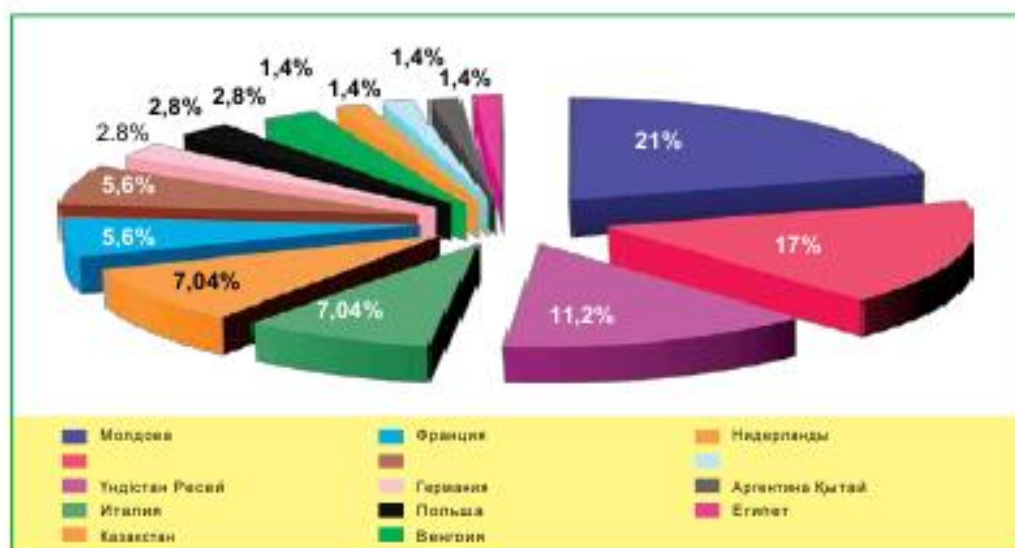
4 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
Пимафуцин (Pimafucin)	Натамицин-0,1г	Вагинальды суппозиториялар	Зендерге қарсы дәрілік зат. Вульвиттерде, уретриттерде, вульвовагиниттерде қолданылады.
Клотримазол (Clotrimazol)	Клотримазол-0,1г	Вагинальды таблеткалар, суппозиториялар, кремдер	Зендерге қарсы әсер көрсетеді. Вульвовагиниттерде, уретриттерде, зенді этиологиялы склинеиттерде пайдаланылады.
Фазижин нистатин (Fasigin nystatin)	Тинидазол-0,15г, Нистатин-100 мың. ӘБ	Вагинальды таблеткалар	Трихомонадалармен және зендермен шақырылған аралас вагинальды инфекцияларды емдеуде қолданады.
Ливарол (Livarole)	Кетокконазол-0,1г	Вагинальды суппозиториялар	Candida туыстастығымен шақырылған вагиниттерді, вульвиттерді, вульвовагиниттерді, баланопоститтерді емдеу үшін пайдаланылады.
Тержинан (Tergynan)	Тернидазол-0,2 г, Неомицин сульфаты- 0,1 г, Нистатин-100 мың. ӘБ, Преднизолон-0,003 г	Вагинальды таблеткалар	Зендерге қарсы дәрілік зат. Препаратға сезімтал микроорганизмдермен шақырылған вульвовагиниттерді, босану алдындағы вагиниттердің, түсік жасау мен гинекологиялық операциялардың профи-лактикасы ретінде қолданылады.
Овестин (Ovestin)	Эстриол-0,5мг	Вагинальды суппозиториялар	Зәр шығару органдарының бұзылыстары кезінде, қынаптың және қуықтың қайталама инфекцияларында.

4 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
Гинофлор (Gynoflor)	Лиофилизат-100 мил. ӘБ, Lactobacillus Acidophilus-50 мг, Эстриол-0,03 мг	Вагинальды суппозиторийлер және кремдер	Вагинальдық инфекцияларды, менапауза кезіндегі жергілікті бұзылыстарды емдеуде, антибиотктерді қолданудан кейінгі микрофлораны қалпына келтіруде қолданады.
Флуренизид (Flyrenizidum)	Флуренизид-0,1 мг	Вагинальды суппозиторийлер	Хламидияға қарсы дәрілік зат. Урогенитальдық хламидиоз (хламидиялық эндоцервит, уретрит, аднексит, эндометрит) кезінде қолданылады.
Синтомицин (Synthomyticinum)	Хлорамфеникол-250 мг	Вагинальды суппозиторийлер	Жанбас бөлігінің бактериальдық инфекциялары (вагиниттер, цервициттер) кезінде қолданылады. Гинекологияда іріңді-қабынбалы аурулардың профилактикасында қолданылады.
Макмирор комплекс (Macmiror complex)	Нифурател-10 г, Нистатин-4 млн ӘБ.	Вагинальды суппозиторийлер, капсулалар, кремде	Микробқа қарсы препарат, протозойға қарсы және антибактериальдық әсер көрсетеді. Көптеген бактерияларға, зеңдерге және қарапайымдыларға (соның ішінде трихомоназ бен вагинозға) белсенділігі жоғары препарат.

Төмендегі суретте жалпы вагинальды қолданылатын дәрілік препараттардың өндіруші елі бойынша талдауы берілген.



Сурет 8 - Қазақстанға әкелінетін вагинальды препараттарды өндіруші ел (жиі тасымалданатын) бойынша талдау

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша әлемдегі әр бесінші адам саңырауқұлақ ауруына шалдыққан [70-71]. Сол себепті Қазақстан нарығында импорт-ығыстыру мақсатында отандық өнеркәсіптерге саңырауқұлаққа, бактерияға және қабынуға қарсы әсерге ие вагинальды препараттарды жасау мен өндіруді ұсынуға болады [72].

Диссертациялық жұмыстың әдебиеттерге шолу бөлімінен тұжырым

Диссертациялық жұмыстың әдебиеттерге шолу бөлімінде *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің таралуы, құрамындағы биологиялық белсенді заттар, дәстүрлі халық медицинасында және ғылыми медицинада қолданылуы баяндалған. Қазақстан Республикасы фармацевтика нарығындағы фитопрепараттарға, жүйеден, вагинальды дәрілік қалыптарға маркетингтік талдау жүргізілген. Отандық фитопрепараттарды зерттеп жасаудың маңыздылығы баяндалған. Жоғарыдағы ақпараттық шолулар мен зерттеулер нәтижесінде зеңдерге қарсы қолданылатын фитопрепарат – вагинальды суппозиториялар жасау Қазақстан Республикасы фармацевтика нарығына өте қажетті түйіндердің бірі екендігі, аталмыш вагинальды суппозиторияларды *Artemisia rupestris* L. өсімдігі негізінде жасаудың тиімділігі мен өзектілігі дәлелденген [73].

2. Зерттеу материалдары мен әдістері

2.1 Зерттеу материалдары

Artemisia rupestris L. өсімдігі. 2012 жылдың тамыз айында (гүлденетін мезгіл) Шығыс Қазақстан облысы Алтай таулы аймағынан жиналып, ҚХР, ШҰАР азық-түлік пен дәрі-дәрмектерді тексеру орталығында идентификацияланды. Зерттеу жүргізілуен бұрын дәрілік өсімдік шикізаты сабағы және гүлі мен жапырағының қоспасы деп екі бөлікке бөліп алынды.

Глицерин ҚР МФ 2 том, (М.м. 92,09382 г/моль). Химиялық атауы: 1, 2, 3 - триол. Глицерин – түссіз, тұтқыр, мөлдір сұйықтық. Өте гигроскопиялы. Тығыздығы 1,26 г/см³. Қайнау температурасы 290 °С, балқу температурасы 17,8 °С, сумен барлық арақатынаста араласады, майлы және эфир майларында мүлде ерімейді. Дәмі тәтті, сондықтан гликос-тәтті деген ат берілген. Үшатомды спирт өкілінің бірі. Қосымша еріткіш ретінде суспензия дайындау үшін қолданылады. Жұмсартқыш және пенетатор. Этанолмен және пропиленгликольмен бірге микробқа қарсы әсер көрсетеді [74].

Желатин ҚР МФ 2 том, 41 б. (Gelatin). Әлсіз сары ұнтақ. Барлық органикалық еріткіштерде мүлде ерімейді. Салқын суда ісінеді. Суытқанда коллоидты ерітіндіге айналады [75].

Тазартылған ақуыз жануарлар коллагенін ферментті гидролиздеу немесе қышқылдық гидролиздеу арқылы алынады. Гидролиз нәтижесінде гель түзуші қасиетке ие болады.

Тазартылған су (Aqua purificata) ҚР МФ 2 том, H₂O М.м 18.02. Мөлдір, түссіз, иіссіз және дәмсіз сұйықтық. Су тектік көрсеткіш рН 5,0-ден 7,0-ге дейін. Құрғақ қалдық мөлшері 0,001 %-дан көп емес. Сульфаттар, хлоридтер, кальций, ауыр металдар және т.б. ҚР МФ 2 том талаптарына сай келуі керек [76].

2.2 Зерттеу әдістері

Экстракциялау әдістері, физикалық, физика-химиялық, фармакогнозиялық, технологиялық, фармакологиялық, биологиялық және микробиологиялық.

Экстракциялау әдістері

Ультрадыбысты экстракциялау әдісі

Алдын ала ұсақталған *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатын экстрагентпен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны тегіс түпті колбаға салып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнатамыз. Ультрадыбыс жиілігі 20кГц, сыртқы күш амплитудасы 80%, экстракциялау уақыты 15мин. Экстракциялау аяқтаған соң колбадағы сұйық экстрактты өсімдік шикізатынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстракт

аламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс маркіленеді.

Микротолқынды экстракциялау әдісі

Алдын ала ұсақталған *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатын экстрагентпен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны микротолқынды экстрактордың патрондарына салып, патрон қақпақтарын мықтап жауып, микротолқынды экстрактордың ішіне орналастырамыз. Бұл патрондардың біреуі құрылғыдағы температураны бақылау тетігіне жалғанады. Экстракциялау 25 мин жүргізіледі (5мин - бастау, 15мин - экстракциялау, 10 мин - суыту). Температура - 110С⁰, Энергия - 1000w. Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік шикізатынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді.

Дәстүрлі айдау әдісімен экстракциялау

Алдын ала ұсақталған *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатын экстрагентпен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны доңгелек түпті колбаға салып, колбаны кері тоңазытқышқа жалғап, су моншасында 2 сағат бойы қайнатамыз (100 С⁰). Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік шикізатынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді.

Зерттеудің физикалық әдістері

Суппозиториялардың орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау. Суппозиториялардың орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау МС 210S аналитикалық тарзысында (Sartorius, Германия) фармакопоялық әдісті ҚР МФ I, 1 т., (2.9.6) қолдану арқылы анықталды.

Суппозиториялардың және олардың негіздерінің балқу температурасын ашық капиллярлық әдіс бойынша ҚР МФ I, 1т. (2.2.15) анықтадық. Суппозиториялардың балқу температурасы 37°С аспайды.

Суппозиториялардың әсер етуші заттардың біркелкілігін фармакопоялық әдіс бойынша ҚР МФ 1т. (2.9.6, В тесті) анықтадық. Суппозиториялардың біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыладық. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.

Толық деформациялану уақытын ҚР МФ I, т. 1, (2.9.2) фармакопоялық әдіс бойынша анықтадық. Толық деформациялану уақыты 15 мин аспайды.

Зерттеудің физика – химиялық әдістері

Сапалық талдау әдістері. Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ 2 том. 2.2.27 ЖҚХ, сапалық реакциялар.

Сандық талдау әдістері. Спектрофотометрия ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25, ЖЭСХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28

Дәрілік қалыптан — суппозиториелерден әсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығы мен толықтығын анықтау – Кривчинский бойынша тепе – теңдік диализ әдіспен С-100 маркалы целлофаннан жасалған жартылай өткізгіш мембрана арқылы $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ жүргізілді. Зерттеуді жүргізу үшін 1 суппозитори аталған сыйымдылыққа салынды. Аликвотаны 50,0 мл өлшеуіш колбаға салып, көлемді 95% этил спиртімен жеткізіп, араластырып, қағаз фильтрмен фильтрледік.

Әсер етуші заттардың концентрациясын анықтау үшін диализаттан градуирленген пипетка арқылы сынамалар алынды, орнына 95% этил спирті эксперимент басталардан 30,60,90,120,150,180,210 және 240 мин бұрын құйылды.

Зерттелетін сұйықтықтың оптикалық тығыздығын Cary 50 Scan спектрофотометрінде 10 мм қалыңдықтағы кюветта 268 нм толқын ұзындығында, салыстырмалы ерітінді қатысында зерттедік.

Зерттеудің микробиологиялық әдістері

Микрибиологиялық тазалыққа сынау.

Микрибиологиялық тазалыққа сынау ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 келтірілген «Микрибиологиялық тазалыққа сынау» және 19.03.03 бекітілген № 3 өзгерістер ЗБ категориясы бойынша жүргізілді.

Зерттеу кезінде препарат микробқа қарсы әсері жойылған.

Препараттың 1 г аэробты бактериялардың жалпы саны 10^4 аспайды, саңырауқұлақтардың жалпы саны – 10^2 аспайды, энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар – 10^2 аспайды. Salmonella, Staphylococcus aureus, Escherichia coli тұқымдастарына жататын бактериялардың болуына рұқсат етілмейді.

Микроорганизмдердің препараттарға сезімталдығын анықтау әдістері анықтау агардағы диффузия әдісімен тығыз қоректік ортада микроб-тесттерінің өсуін тежеу аймақтарының көлемін салыстыру арқылы жүргізілді.

Зерттеудің фармакологиялық әдістері

Зерттелетін экстракттың жедел уыттылығын және тітіркендіргіш әсерін зерттеу

Зерттелетін экстракттың жедел уыттылығын және тітіркендіргіш әсерін зерттеу Фармакологиялық Комитеттің әдістемелік нұсқаулықтарына сәйкес және жаңа дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеудің жетекші әдістемесі негізіне жүргізілді. Экстракттың жедел уыттылығын зерттеу тәжірибесі дені сау, бір жынысты, бір жастағы, дене салмақтары 18,0-22,0 кұрайтын, 30 ақ

тышқандарға жасалды. Бұл ақ тышқандар арнайы ҚазҰМУдың стандартталған виварий жағдайында өсірілген және алдын ала 14 күн карантиннен өткен. Эксперимент 5 топты құрады, әр топқа 6 жануар алынды. 1 топ салыстырмалы және 4 топ зерттелетін топтар ретінде қарастырылды. Жедел уыттылықты анықтау үшін құрғақ экстрактан 10 % сулы ертінді дайындалып, арнайы металлдан жасалған зонд көмегімен жануарлардың асқазандарына біррет енгізілді. Салыстырмалы 1 топ жануарларына 1 мл тазартылған су, ал зерттеу тобы жануарларына көлемі 1 мл аспайтын, құрамында 500 , 1000, 2000 және 5000 мг/кг бар экстракттың сулы ертінділері берілді.

Зерттеліп отырған экстракттың тітіркендіргіш әсері қоян көздеріне субконъюнктивальды әдісті қолдану арқылы анықталды. Тәжірибелік қояндар 4 топқа бөлініп, әр топқа 1 жануардан алынды. Эксперименталды қояндардың салыстырмалы оң көзінің қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына 2 тамшы тазартылған су ал зерттеуді анықтайтын сол көзінің қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына зерттеліп отырған экстракттың сулы ертінділері әр дозада 500 , 1000, 2000 және 5000 мг/кг дайындалған ертінділердің 2 тамшысынан тамызылды. Ертінділерді субконъюнктивальды енгізгеннен соң қояндардың көздері 15 мин, 24 сағат және 48 сағат өткен соң визуалды бақыланды.

3. *Artemisia rupestris* өсімдігінің шикізаттарын жинау және оны зерттеу, экстракт алу

3.1 *Artemisia rupestris* өсімдігінің шикізаттарын жинау және оны зерттеу: макро-микроскопиялық ерекшеліктері, сапалық талдауы

***Artemisia rupestris* өсімдігінің шикізаттарын жинау**

Artemisia rupestris L. өсімдігі 2012 жылдың тамыз айында (гүлденетін мезгіл) Шығыс Қазақстан облысы Алтай таулы аймағынан жиналып, ҚХР, ШҰАР азық-түлік пен дәрі-дәрмектерді тексеру орталығында идентификацияланды. Сонымен қатар макро-микроскопиялық ерекшеліктері зерттелді.

***Artemisia rupestris* өсімдігінің макро-микроскопиялық ерекшеліктері**

Сипаттамасы: Биіктігі 10 – 50 см. Тамыры цилиндр пішінді, ақ-сұр түсті, тамырының көлденең кесіндісі сарғыш түсті, жер астындағы тамыр сабағы (көген тамыры) көлденең өскен; Сабақтары көп емес немесе жалғыз болады. Сабағының диаметрі 1.5 – 3 мм. Майса кезінде сабақтарының ақ түсті мақта тәрізді түктері болады. Жетілген сабақтары жылтыр, қоңыр немесе күлгін қоңыр түсті, қима беті ақ түсті, ортасы кеуек болады; Жапырақтары кезектесіп немесе қарама қарсы өседі, астыңғы жапырақтары сағақты, қалғандары отырыңқы, пішіні жағынан сопақша-жұмыртқа тәрізді, ұзындығы 1,5-5 см, ені 1-2,5 см, ашық-жасыл түсті, жалаң, шеті тегіс, астыңғы жағында сиректеу қылшықтар кездеседі, екі рет қауырсын тәрізді тілімделген, соңғы жапырақтары сопақ немесе ланцетті, төбешігі қысқа шеміршек тәрізді үшкірленген, төменгі біріншілік бөлігі майда, бүтін, қалғаны үштілімді, жоғарғы сабақтың және гүлдің жапырақтары жәй қауырсынды; сабағының басындағы сары түсті, дөңгелек диск тәрізді гүлдері топтасып, сабағына қолтықтай жиі орналасады да шашақ қалыптастырып, төмен қарай салбраған түтік тәрізді көрінеді. Шеткі аналық гүлдері көп емес, жіңішке түтікті, гүл тәжінде дақ тәрізді безшелері бар; ұрықшалары сопақ-жұмыртқа тәрізді. Шөптің жағымды хош иісі бар, дәмі аштылау.

Микроскопиялық талдауға сабағының көлденең қимасы және гүлі мен жапырағының қоспасы алынды.

Сабақтың көлденең қимасында – эпидермис жасушалары тік бұрышты, сыртқы кутикуласы қатпарлы, диагностикалық белгісі ретінде Т – формалы трихомалар байқалады. Сабақтың қабығындағы жабынды тіндер 3-7 –ге дейін жасушалардан тұрады. Қабықтың ішкі жасушаларында Каспари белдеулері айқын көрінеді. Сабақтың сыртқы жағында флоэманың өткізгіш элементтері - сыртқы талшық шоқтары топтасып орналасқан. Төз қабатының жасушалары ірі, қабырғалары ағаштанған бөлігінің түтікшелерінің ортасында қуыстары бар (сурет 9-10).

Шөптің сары-жасыл түсті ұнтағында – негізгі диагностикалық белгі Т формадағы трихомалар жіңішке жіпшелер тәрізді, ұзындығы 30-1000 мкм, диаметрі 10-20 мкм, кейбіреулері ұзын лента тәрізді, олардың ұзындығы 1200

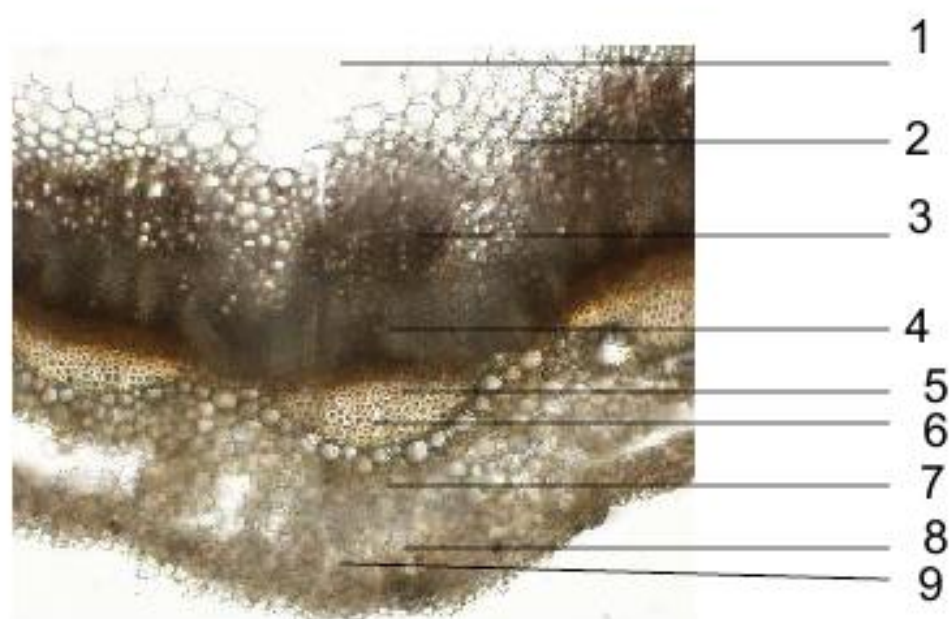
мкм, ал диаметрі 20-50 мкм болады, кейде торлы болуы мүмкін. Сонымен қатар ұнтағында жұмыр басты трихомаларда кездеседі, олар 2 қатармен 3-4 қабатты болып орналасқан. Ұзындығы 38-60 мкм, диаметрі 30-50 мкм және қастарында қосымша жасушаларда болуы мүмкін (сурет 11 -14).

Тозаң дәндерінің пішіні домалақ, кейде сфера тәрізді келеді, диаметрі 23-30мкм, дәндерінде 3 –ке дейін тесіктері болады, шетіне қарай тікенекті өсімділері байқалады.

Тоз жасушаларының пішіні квадрат, тікбұрыш немесе көпбұрышты болады, оларда сүйекшелер болмайды (сурет 15).



Сурет 9 - сабағының көлденең кесіндісі



Сурет 10 - сабағының көлденең кесіндісінің фрагменттері

1. Орталық қуыс өзегі
2. Тоз жасушалары
3. Ағаштанған бөлігінің түтікшелері
4. Каспари белдеулері
5. Сыртқы талшық шоқтары
6. Эндедерма
7. Қабық жасушалары
8. Эпидермие жасушалары
9. Кутикула



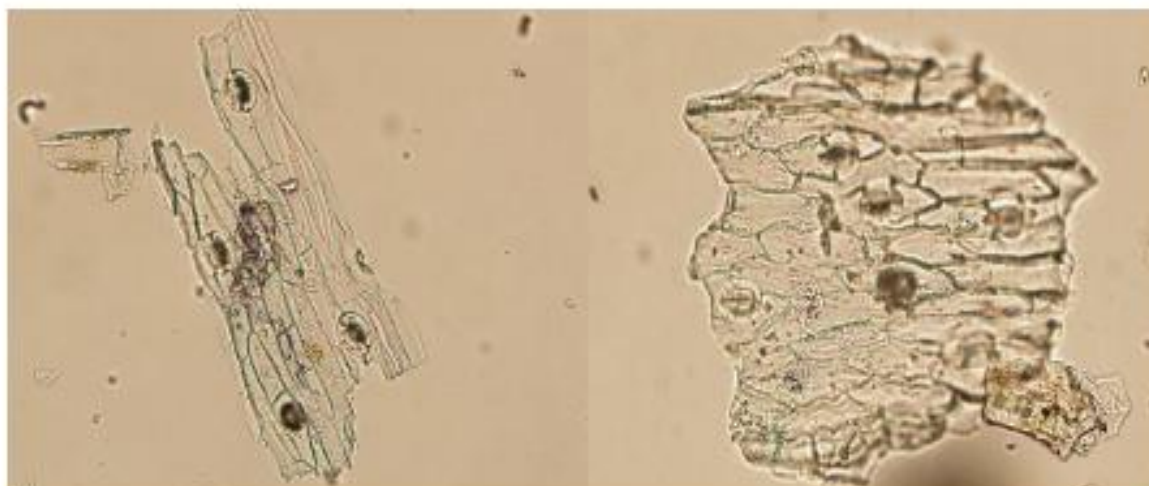
Сурет 11 - Т тәрізді трихомалар немесе жіпшелер



Сурет 12 - лента тәрізді жіпшелер немесе жай трихомал



Сурет 13 - жасуша қабықшасы



Сурет 14 - тозаңы (домалақ пішінді) беткі жағы қатпарлы



Сурет 15 - устыца аппараты диацитті (екі жасушамен қоршалған)

Зерттеу жұмыстарының нәтижесінде ҚР өсетін Киелі ермен шөбінің морфологиялық және анатомиялық құрылысын зерттеу арқылы, ондағы негізгі диагностикалық белгілері анықталды. Сабақтары тік орналасқан, көп емес, немесе жалғыз болады. Жапырақтары кезектесіп немесе қарама қарсы өседі, астыңғы жапырақтары сағақты, қалғандары отырыңқы, пішіні жағынан сопақша-жұмыртқа тәрізді, гүлдері топтасып, сабағына қолтықтай жиі орналасады да шашақ қалыптастырып, төмен қарай салбыраған түтік тәрізді көрінеді. Шеткі аналық гүлдері көп емес, жіңішке түтікті, гүл тәжінде дақ тәрізді безшелері бар.

Сабақтың көлденен қимасында – эпидермис жасушалары тік бұрышты, сыртқы кутикуласы қатпарлы, диагностикалық белгісі ретінде Т – формалы трихомалар байқалады. Сабақтың қабығында жабынды тіндер 3-7 –ге дейін жасушалардан тұрады. Қабықтың ішкі жасушаларында Каспари белдеулері айқын көрінеді. Сабақтың сыртқы жағында флоэманың өткізгіш элементтері - сыртқы талшық шоқтары топтасып орналасқан. Тоз қабатының жасушалары ірі, қабырғалары ағаштанған бөлігінің түтікшелерінің ортасында қуыстары бар [77].

Artemisia rupestris өсімдігінің сапалық талдауы

Artemisia rupestris L. өсімдігінің сапалық бағалауы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес зерттеулер жүргізу арқылы дайындалды [78-81].

Кесте 5 - *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің сапалық бағалауы

<i>Көрсеткіштер</i>	<i>Ауытқу нормалары</i>	<i>Зерттеу әдістері</i>
1	2	3
Сипаттамасы	Биіктігі 10-25 см немесе 20-50 см –ге дейін. Бүкіл шөбінде ерекше жағымды иісі бар. Тамыры көлденең өскен, Қоңыр немесе күлгін-қоңыр түсті сабақтары жалғыз болады. Жапырақтары көп, кезектесіп немесе қарама-қарсы өскен. сабағының басындағы сары түсті, дөңгелек диск тәрізді гүлдері топтасып, сабағына қолтықтай жиі орналасады да түтік тәрізді көрінеді. шеткі аналық гүлдері көп емес, жіңішке түтікті, гүл тәжінде дақ тәрізді безшелері бар; ұрықшалары сопақ-жұмыртқа тәрізді.	Сынау әдісі визуалды, ҚР МФ I том. 2.2.2 талаптарына сай болуы тиіс

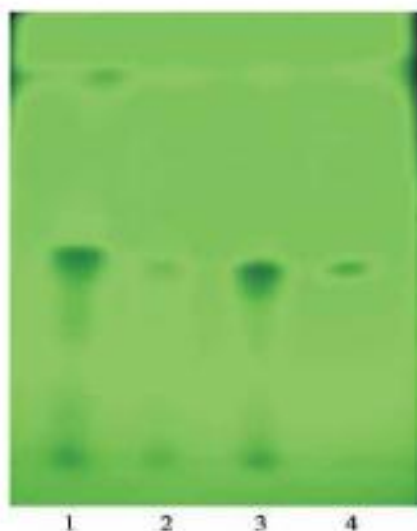
5 – кестенің жалғасы

1	2	3
Идентификаци: Микроскопия ЖҚХ	- <i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің микроскопиялық ерекшеліктеріне сай келуі керек. - Сыналатын ерітіндінің хроматограммадағы негізгі дағы салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы дақтың түсі мен өлшеміне сай келуі керек.	ҚР МФ 3 том. 2.8.23 микроскопиялық зерттеулер ҚР МФ 2 том. 2.2.27 ЖҚХ
Бөгде қоспалар:	Бөгде қоспалар 2% -дан аспауы тиіс.	ҚР МФ I, т. 2.8.2
Кептіргендегі масса шығыны	10% артық емес	ҚР МФ I, т. 1,2.2.32
Жалпы күлі	10% артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
хлорсутек қышқылында Ерімейтін күлі	1.0% артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г шикізатта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары болмауы керек. 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс.	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4
Сандық анықтау: <i>Rupestonic</i> қышқылы	Құрғақ затқа санағанда 0.1% аз емес	УАНҚ - қа сәйкес, ЖЭСХ
Сақталуы	Құрғақ, салқын жерде сақталады	ҚР МФ I том
Фармакологиялық әсері	Бактерияға, саңырауқұлаққа, вирускқа, қабынуға, қатерлі ісікке қарсы әсері бар.	УАНҚ - қа сәйкес,

Сипаттамасы: Биіктігі 10-25 см немесе 20-50 см –ге дейін. Бүкіл шөбінде ерекше жағымды иісі бар. Тамыры көлденең өскен, Қоңыр немесе күлгін-қоңыр түсті сабақтары жалғыз болады. Жапырақтары көп, кезектесіп немесе қарама-қарсы өскен. сабағының басындағы сары түсті, дөңгелек диск тәрізді гүлдері топтасып, сабағына қолтықтай жиі орналасады да түтік тәрізді көрінеді. шеткі аналық гүлдері көп емес, жіңішке түтікті, гүл тәжінде дақ тәрізді безшелері бар; ұрықшалары сопақ-жұмыртқа тәрізді.

Идентификация: А. Дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық зерттеу әдісі арқылы иентификациялау: ҚР, МФ. 3.т. 2.8.23. талаптары бойынша микроскопиялық зерттеу жүргізгенде мынадай диагностикалық белгілер байқалуы керек: сабақтың көлденен қимасында – эпидермис жасушалары тік бұрышты, сыртқы кутикуласы қатпарлы, диагностикалық белгісі ретінде Т – формалы трихомалар байқалады. Сабақтың қабығында жабынды тіндер 3-7 –ге дейін жасушалардан тұрады. Қабықтың ішкі жасушаларында Каспари белдеулері айқын көрінеді. Сабақтың сыртқы жағында флоэманың өткізгіш элементтері - сыртқы талшық шоқтары топтасып орналасқан. Тоз қабатының жасушалары ірі, қабырғалары ағаштанған бөлігінің түтікшелерінің ортасында қуыстары бар болуы керек.

В. Жұқа қабатты хроматография (ҚР МФ 2 том. 2.2.27) әдісі арқылы иентификациялау: *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің метанол арқылы алынған құрғақ экстрактын 2мл матанолда ерітіп сыналатын ерітінді дайындалады. Салыстыру ерітіндісі ретінде метанолдың әр миллилитрінде 2мг *rupestonic* қышқылы болатындай ертінді дайындалды. Жоғарыда дайындалған сыналатын ертінді мен салыстыру ертіндісі бірдей мөлшерде 5 микролитр көлемінде силикагелден (GF254) жасалған жұқа қабатты хроматографияның пластинасына тамызылады. Мұнай эфирі: этил ацетаты: мұзды сірке қышқылы (20:10:1) жаймалағыш ретінде пайдаланылады. Жаймалағыш ертінді белгіленген сызыққа жеткен соң, пластинаны салқын жерде кептіріп, ультра-күлгін саулелі жарықта (254нм) бақыланады. жұқа қабатты хроматография пластинасының сәйкес орнында сыналатын ерітінді мен салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы дақтың түсі мен өлшемі сай келуі керек.



Сурет 16 - *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің жұқа қабатты хроматограммасы

Бөгде қоспалар: ҚР МФ I, т. 2.8.2 талаптары бойынша бөгде қоспалар 2% -дан аспауы тиіс. 100 г-нан 500 г-ға дейінгі сыналатын шикізатты жұқа қабат етіп жаяы. Шикізаттағы бөгде қоспаларды көзбен шолу арқылы тексереді. Бөгде қоспаларды бөліп алады. Өлшейді және қоспаның мөлшерін пайызбен есептейді. *Artemisia rupestris* L. өсімдігіндегі бөгде қоспалар 1% - дан аспайды.

Кептіргендегі масса шығыны: ҚР МФ I, т. 1,2.2.32 талаптары бойынша кептіргендегі масса шығыны 10% - дан аспауы керек. *Artemisia rupestris* L. Өсімдігінің кептіргендегі масса шығыны 8% құрайды.

Жалпы күлі: ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16 талаптарына сәйкес зерттеу жүргізіледі. *Artemisia rupestris* L. Өсімдігінің 1,000г шикізатының жалпы күлі 10% - дан аспайды.

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күлі: ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1 талаптарына сәйкес зерттеу жүргізіледі. *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің хлорсутек қышқылында ерімейтін күлі 1% - дан аспайды.

Микробиологиялық тазалығы: ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай келуі тиіс.

1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г шикізатта *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* бактериялары болмауы керек. 10 г шикізатта *Salmonella* болмауы тиіс.

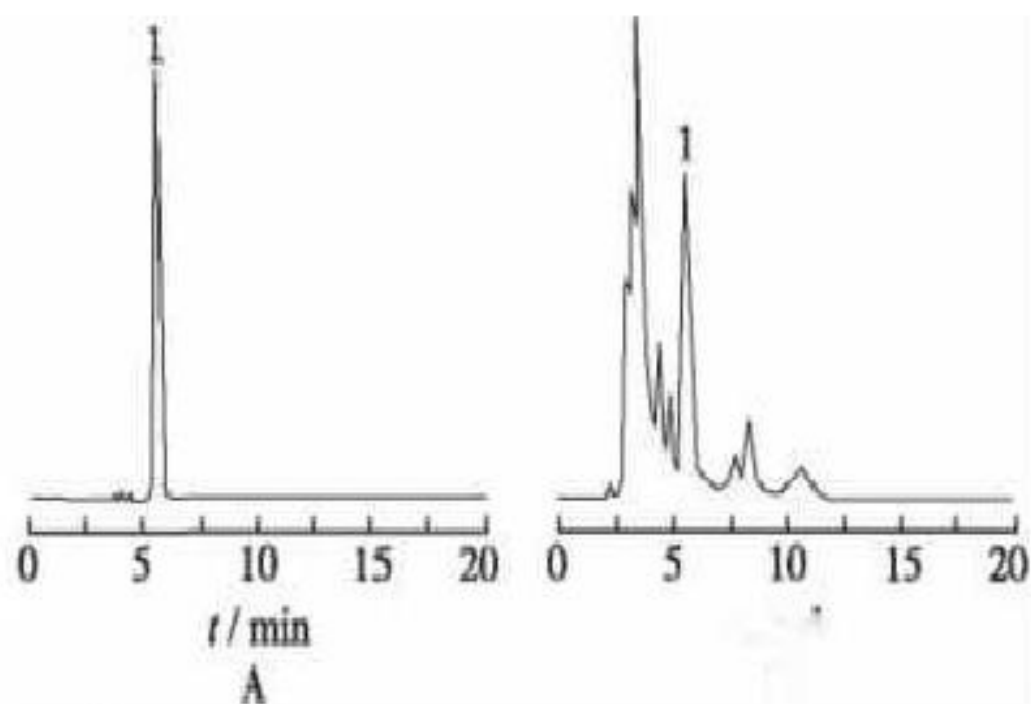
Сандық анықтау: УАНҚ – қа сәйкес ЖЭСХ әдісі бойынша жүргізілді.

Салыстыру ертіндісін дайындау: 0.0056г дәл өлшеммен өлшеп алған *rupestonic* қышқылын 10мл мензуркаға салып, оның үстіне метанол құйып, шкалаға дейін жеткіземіз, шайқаймыз. Бұл ертіндіден 1мл өлшеп алып оны 10мл мензуркаға құйамыз. Метанолмен шкалаға дейін жеткіземіз, шайқаймыз. 56мкг/1мл салыстыру ертіндісі дайын.

Сыналатын ертіндіні дайындау: 1г дәл өлшеммен алынған *Artemisia rupestris* өсімдігінің ұнтағын көлбаға салып, 100мл метанол құйып, ультрадыбысты экстракторда 10мин ұстаймыз. Суытамыз, сүземіз, 100мл мензуркаға құйып шайқаймыз. Сыналатын ертінді дайын.

Зерттеу толқын ұзындығы: *rupestonic* қышқылы 245нм УК аймағында жұтылу максимумын көрсетеді. Сондықтан зерттеу толқын ұзындығына 245нм аламыз.

Хроматограмма шарттары: жылжымалы фаза - метанол мен 0.2% құмырысқа қышқылының судағы ертіндісі (67:33). Бағана температурасы - 35 °С. Ағу жылдамдығы 1 mL • min⁻¹. Заттың кіру мөлшері 10мкл. Анализ уақыты 20мин. *Artemisia rupestris* өсімдігі мен *rupestonic* қышқылы стандартты затының жоғары эффективті сұйық хроматограммасы көрсетілген. Сурет – 17. Зерттеу нәтижесі бойынша *Artemisia rupestris* L. өсімдігі құрамындағы *rupestonic* қышқылының сандық мөлшері 0.1% дан кем болмау керек.



Сурет 17 - *Artemisia rupestris* өсімдігі мен *rupestris* қышқылы стандартты затының жоғары эффективті сұйық хроматограммасы

Artemisia rupestris өсімдігіне Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының және АНД талаптары бойынша сапалық талдауы жасалды.

3.2 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының тұрақтылығын анықтау

Кесте 6 – IDEAR0912 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сапа параметрлері		Регламенттелетін нормалары		Айлар							
				1	3	6	9	12	18	24	
Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.09.2012 ж. – 30.09.14 ж.											
Микроскрпиялық белгілері	<i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің микроскопиялық ерекшеліктеріне сай келуі керек	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Идентификация	Сыналатын ерітіндінің хроматограммадағы негізгі дағы салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы дақтың түсі мен өлшеміне сай келуі керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Бөгде қоспалар	Бөгде қоспалар 2% -дан аспауы тиіс.	1.9%	1.7%	1.7%	1.7%	1.9%	1.8%	1.7%			
Кептіргендегі масса шығыны	10% артық емес	9.1%	8.5%	8.6%	9.2%	8.5%	9.3%	8.5%			
Жалпы күлі	10% артық емес	8.8%	8.9%	9.1%	9.5%	9.2%	9.5%	9.6%			
хлорсутек қышқылында Ерімейтін күлі	1.0% артық емес	0.8%	0.8%	0.7%	0.7%	0.8%	0.9%	0.7%			
Микробиологиялық тазалық	1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г шикізатта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары болмауы керек. 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс.	төзімді							төзімді		
Сандық анықтау: Rupestonic қышқылы	Құрғақ затқа санағанда 0.1% аз емес	0.12%	0.14%	0.15%	0.13%	0.14%	0.13%	0.11%			

Кесте 7 – 2DEAR0912 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.09.2012 ж. – 30.09.14 ж.		Айлар						
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары	1	3	6	9	12	18	24
Микроскрпиялық белгілері	<i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің микроскопиялық ерекшеліктеріне сай келуі керек	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация	Сыналатын ерітіндінің хроматограммадағы негізгі дағы салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы дақтың түсі мен өлшеміне сай келуі керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Бөгде қоспалар	Бөгде қоспалар 2% -дан аспауы тиіс.	1.9%	1.7%	1.9%	1.7%	1.9%	1.7%	1.7%
Кептіргендегі масса шығыны	10% артық емес	9.2%	8.5%	8.5%	9.2%	8.5%	9.2%	8.5%
Жалпы күлі	10% артық емес	8.7%	8.9%	9.2%	9.5%	9.3%	9.5%	9.6%
хлорсутек қышқылында Ерімейтін күлі	1.0% артық емес	0.9%	0.8%	0.9%	0.7%	0.8%	0.6%	0.7%
Микробиологиялық тазалық	1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г шикізатта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары болмауы керек. 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс.	төзімді						төзімді
Сандық анықтау: Rupestic қышқылы	Құрғақ затқа санағанда 0.1% аз емес	0.13%	0.14%	0.13%	0.12%	0.14%	0.11%	0.11%

Кесте 8 – 3DEAR0912 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.09.2012 ж. – 30.09.15 ж.		Айлар						
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары	1	3	6	9	12	18	24
Микроскопиялық белгілері	<i>Artemisia rupestris</i> өсімдігінің микроскопиялық ерекшеліктеріне сай келуі керек	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация	Сыналатын ерітіндінің хроматограммадағы негізгі дағы салыстыру ерітіндінің хроматограммасындағы дақтың түсі мен өлшеміне сай келуі керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Бөгде қоспалар	Бөгде қоспалар 2% -дан аспауы тиіс.	1.6%	1.7%	1.8%	1.7%	1.9%	1.6%	1.7%
Кептіргендегі масса шығыны	10% артық емес	9.3%	8.9%	8.8%	9.1%	8.5%	9.3%	8.5%
Жалпы күлі	10% артық емес	8.9%	8.9%	9.2%	9.4%	9.3%	9.6%	9.6%
хлорсутек қышқылында Ерімейтін күлі	1.0% артық емес	0.8%	0.9%	0.9%	0.7%	0.7%	0.6%	0.7%
Микробиологиялық тазалық	1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г шикізатта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары болмауы керек. 10 г шикізатта <i>Salmonella</i> болмауы тиіс	төзімді						төзімді
Сандық анықтау: Rupestonic қышқылы	Құрғақ затқа санағанда 0.1% аз емес	0.15%	0.14%	0.13%	0.13%	0.14%	0.13%	0.12%

3.3 *Artemisia rupestris* өсімдігінен заманауи әдістермен экстракт алу технологиясын салыстырып бағалау

***Artemisia rupestris* өсімдігінен заманауи әдістермен экстракт алу**

Artemisia rupestris L. Өсімдігінің сабағы мен жапырақ, гүлдеріндегі биологиялық белсенді заттардың таралуында айтарлықтай ұқсастықтар болғандығы себепті аталмыш өсімдіктің шикізаты сабағы және гүлі мен жапырағы деп екі бөлікке бөлінді. Экстрагент ретінде фармакопейлық сападағы тазартылған су мен 80% метанол пайдаланылды. Экстракциялау әдісі ретінде ультрадыбысты экстракциялау әдісі, микротолқынды экстракциялау әдісі және дәстүрлі айдау әдісі қолданылды [82-84].

Artemisia rupestris L. өсімдігінен алынған әртүрлі экстракттардың технологиялық көрсеткіштеріне және биологиялық белсенділіктеріне салыстырмалы талдау жасау арқылы, ең тиімді деп саналған құрғақ экстрактты фитопрепарат жасаудың потенциалды фитосубстанциясы ретінде таңдап алуды мақсат еттік[85].

Ультрадыбысты экстракциялау әдісі

Бұл әдіс арқылы дәрілік өсімдік шикізатының сабағынан және гүлі мен жапырағының қоспасынан, екі түрі экстрагентті пайдаланып (тазартылған су, 80% метанол) жиыны 4 түрлі экстракт алынды.

1.1. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың ультрадыбысты экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының алдын ала ұсақталған (1-3мм) сабағын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны тегіс түпті колбаға салып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнатамыз. Ультрадыбыс жиілігі 20кГц, сыртқы күш амплитудасы 80%, экстракциялау уақыты 15мин. Экстракциялау аяқтаған соң колбадағы сұйық экстрактты өсімдік сабағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстракт аламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс маркіленеді. Бұл №1 экстракт. Аталған экстрактқа ASWU шартты атауы берілді.

1.2. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып, экстракт алудың ультрадыбысты экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының алдын ала ұсақталған (1-3мм) сабағын 80% метанолмен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны тегіс түпті колбаға салып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнатамыз. Ультрадыбыс жиілігі 20кГц, сыртқы күш амплитудасы 80%, экстракциялау уақыты 15мин. Экстракциялау аяқтаған соң колбадағы сұйық экстрактты өсімдік сабағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып қою майлы

экстракт алынады. Алынған экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс маркіленеді. Бұл №2 экстракт. Аталған экстрактқа ASMU шартты атауы берілді.

1.3. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың ультрадыбысты экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны тегіс түпті колбаға салып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнатамыз. Ультрадыбыс жиігі 20кГц, сыртқы күш амплитудасы 80%, экстракциялау уақыты 15мин. Экстракциялау аяқтаған соң колбадағы сұйық экстрактты өсімдік гүлі мен жапырағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №3 экстракт. Аталған экстрактқа AFWU шартты атауы берілді.

1.4. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып, экстракт алудың ультрадыбысты экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасын 80% метанолмен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны тегіс түпті колбаға салып, ультрадыбысты экстрактордың су моншасына орнатамыз. Ультрадыбыс жиігі 20кГц, сыртқы күш амплитудасы 80%, экстракциялау уақыты 15мин. Экстракциялау аяқтаған соң колбадағы сұйық экстрактты өсімдік гүлі мен жапырағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып қою майлы экстракт алынады. Алынған экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №4 экстракт. Аталған экстрактқа AFMU шартты атауы берілді.

Микротолқынды экстракциялау әдісі

Бұл әдіс арқылы дәрілік өсімдік шикізатының сабағынан және гүлі мен жапырағының қоспасынан, екі түрлі экстрагентті пайдаланып (тазартылған су, 80% метанол) жиыны 4 түрлі экстракт алынды.

2.1 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың микротолқынды экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының алдын ала ұсақталған (1-3мм) сабағын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны микротолқынды экстрактордың патрондарына салып, патрон қақпақтарын мықтап жауып, микротолқынды экстрактордың ішіне орналастырамыз. Бұл патрондардың біреуі құрылғыдағы температураны бақылау тетігіне жалғанады. Экстракциялау 25 мин жүргізіледі (5мин - бастау,

15мин - экстракциялау, 10 мин - суыту). Температура - 110С⁰, Энергия - 1000w. Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік сабағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №5 экстракт. Аталған экстрактқа ASWM шартты атауы берілді.

2.2 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып, экстракт алудың микротолқынды экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының алдын ала ұсақталған (1-3мм) сабағын 80% метанолмен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны микротолқынды экстрактордың патрондарына салып, патрон қақпақтарын мықтап жауып, микротолқынды экстрактордың ішіне орналастырамыз. Бұл патрондардың біреуі құрылғыдағы температураны бақылау тетігіне жалғанады. Экстракциялау 25 мин жүргізіледі (5мин - бастау, 15мин - экстракциялау, 10 мин - суыту). Температура - 110С⁰, Энергия - 1000w. Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік сабағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып қою майлы экстракт алынады. Алынған экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №6 экстракт. Аталған экстрактқа ASMM шартты атауы берілді.

2.3 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың микротолқынды экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны микротолқынды экстрактордың патрондарына салып, патрон қақпақтарын мықтап жауып, микротолқынды экстрактордың ішіне орналастырамыз. Бұл патрондардың біреуі құрылғыдағы температураны бақылау тетігіне жалғанады. Экстракциялау 25 мин жүргізіледі (5мин - бастау, 15мин - экстракциялау, 10 мин - суыту). Температура - 110С⁰, Энергия - 1000w. Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік гүлі мен жапырағынан бөліп алып (5-10 мин центрифугирлеу), сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрылғысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстракт алынды. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №7 экстракт. Аталған экстрактқа AFWM шартты атауы берілді.

2.4 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып, экстракт алудың микротолқынды экстракциялау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасын 80% метанолмен 1:10

қатынасында дайындап, дайындалған массаны микротолқынды экстрактордың патрондарына салып, патрон қақпақтарын мықтап жауып, микротолқынды экстрактордың ішіне орналастырамыз. Бұл патрондардың біреуі құрылғыдағы температураны бақылау тетігіне жалғанады. Экстракциялау 25 мин жүргізіледі (5мин - бастау, 15мин - экстракциялау, 10 мин - суыту). Температура - 110С⁰, Энергия - 1000w. Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік гүлі мен жапырағынан бөліп алып (5-10 мин центрифугирлеу), сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып қою майлы экстракт алынады. Алынған экстрактты қоңыр айнектен жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №8 экстракт. Аталған экстрактқа AFMM шартты атауы берілді.

Дәстүрлі айдау әдісімен экстракциялау

Бұл әдіс арқылы дәрілік өсімдік шикізатының сабағынан және гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып 2 түрлі экстракт алынды.

3.1 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың айдау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының алдын ала ұсақталған (1-3мм) сабағын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны дөңгелек түпті колбаға салып, колбаны кері тоңазытқышқа жалғап, су моншасында 2 сағат бойы қайнатамыз (100 С⁰). Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік сабағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрығысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр шыныдан жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №9 экстракт. Аталған экстрактқа ASWB шартты атауы берілді.

3.2 *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, экстракт алудың айдау әдісі: *Artemisia rupestris* дәрілік өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасын тазартылған сумен 1:10 қатынасында дайындап, дайындалған массаны дөңгелек түпті колбаға салып, колбаны кері тоңазытқышқа жалғап, су моншасында 2 сағат бойы қайнатамыз (100 С⁰). Экстракциялау аяқтаған соң, сұйық экстрактты өсімдік гүлі мен жапырағынан бөліп алып, сүземіз. Бұл сұйық экстрактты вакуумда буландыру аппаратында буландырып (температура 40 °С, қысым 35 мБар) қою экстракт алынады. Содан кейін қою экстрактты тоңазытып құрғатқыш құрығысында кептіріп (температура -40 °С, қысым 35 мБар) құрғақ экстрактқа ие боламыз. Алынған құрғақ экстрактты қоңыр айнектен жасалған, герметикалық ыдысқа саламыз, ыдыс сырты маркіленеді. Бұл №10 экстракт. Аталған экстрактқа AFWB шартты атауы берілді.

Artemisia rupestris өсімдігінің сабағынан және гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде тазартылған су мен 80% метанолды пайдаланып, түрлі экстракциялау әдістерімен, атап айтқанда, ультрадыбысты, микротолқынды, дәстүрлі айдау әдістерімен алынған 10 түрлі құрғақ экстракттардың шығымы есептелді.

Кесте 9– *A. rupestris* өсімдігінен алынған экстракт үлгілері және олардың кейбір технологиялық көрсеткіштері

Үлгі	Шартты атауы	<i>A.rupestris</i> L. Өсімдігі (сабағы немесе гүлі мен жапырағы)	Экстрагент атауы	Экстракциялау әдісі	Экстракциялау уақыты, мин	Құрғақ экстракт шығымы, %
1	2	3	4	5	6	7
№1	ASWU	Сабағы	Тазартылған су	Ультрадыбысты экстракциялау	15	5,74
№2	ASMU	Сабағы	80% метанол	Ультрадыбысты экстракциялау	15	0,699
№3	AFWU	Гүлі мен жапырағы	Тазартылған су	Ультрадыбысты экстракциялау	15	6,24
№4	AFMU	Гүлі мен жапырағы	80% метанол	Ультрадыбысты экстракциялау	15	0,97
№5	ASWM	Сабағы	Тазартылған су	Микротолқынды экстракциялау	25	4,53
№6	ASMM	Сабағы	80% метанол	Микротолқынды экстракциялау	25	1,315
№7	AFWM	Гүлі мен жапырағы	Тазартылған су	Микротолқынды экстракциялау	25	4,95
№8	AFMM	Гүлі мен жапырағы	80% метанол	Микротолқынды экстракциялау	25	1,87
№9	ASWB	Сабағы	Тазартылған су	Айдау	120	6,78
№10	AFWB	Гүлі мен жапырағы	Тазартылған су	Айдау	120	7,10

Жоғарыдағы таблицадан көріп отырғанымыздай, *A.rupestris* өсімдігінен, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып алынған құрғақ экстракттардың шығымы біршама жоғары болып отыр. Керісінше, 80% метанолмен алынған экстракттардың шығымы біршама төмен көрсеткішті көрсетті. №2 - 0,699, №4 -

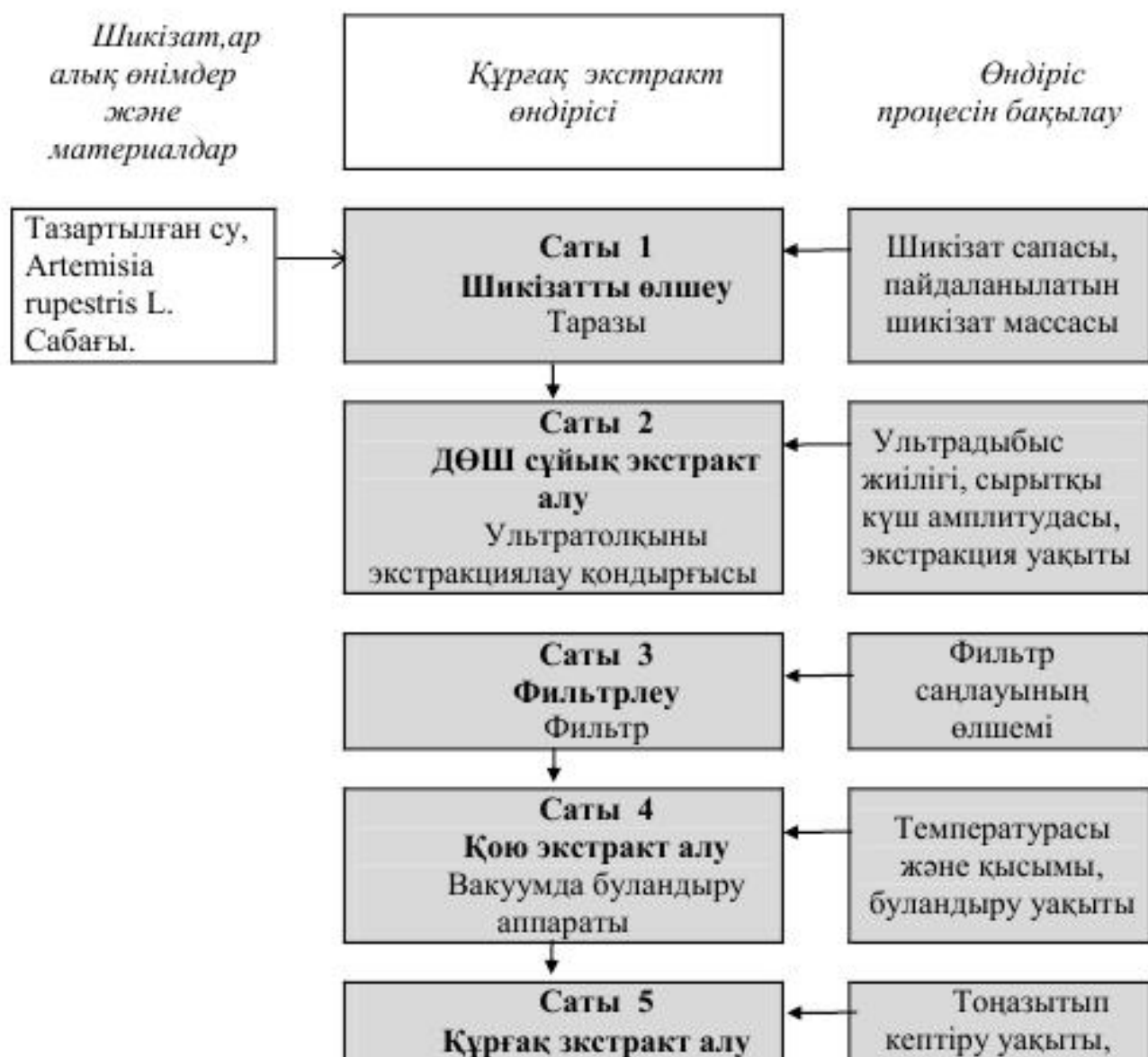
0,97, №6 - 1,315, №8 - 1,87. Экстракциялауға жұмсалатын уақыт көрсеткішіне келетін болсақ, дәстүрлі айдау әдісіне көп уақыт шындалатындығын (120мин), ал, заманауи ультрадыбысты және микротолқынды әдістерге біршама аз уақыт жұмсалатындығын байқаймыз (жеке-жеке 15мин, 25мин).

Кесте 10– *A. rupestris* өсімдігінен алынған экстракттардың биологиялық белсенділігін анықтау (invitro) нәтижелері

Үлгі	Шартты атауы	<i>Staphylococcus aureus</i> штамына қарсы антибактериялық қасиеті, %	<i>Candida albicans</i> штамына қарсы антифунгалдық қасиеті, %	L1210 (A) клеткасына қарсы цитотоксикалық қасиеті, %	Антиоксидант қасиеті
1	2	3	4	5	6
№1	ASWU	40%	Өте жоғары (90%)	15%	+
№2	ASMU	60%	70%	55%	-
№3	AFWU	70%	40%	25%	-
№4	AFMU	Жоғары (80%)	40%	Өте жоғары (95%)	-
№5	ASWM	40%	75%	15%	-
№6	ASMM	60%	50%	55%	-
№7	AFWM	70%	40%	25%	-
№8	AFMM	Жоғары (80%)	40%	Өте жоғары (95%)	-
№9	ASWB	40%	Өте жоғары (90%)	15%	+
№10	AFWB	70%	40%	25%	-

7 – кестеде *A. rupestris* өсімдігінен алынған экстракттардың биологиялық белсенділігін анықтау (invitro) нәтижелері көрсетілген. *Staphylococcus aureus* штамына қарсы антибактериялық және L1210 (A) клеткасына қарсы цитотоксикалық қасиеттерін салыстырғанда №4 және №8 экстракттардың (*Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып ультрадыбысты және микротолқынды әдістерімен алған) көрсеткіші айтарлықтай жоғары болғандығын, керісінше, сабағынан тазартылған сумен алынған экстракттардың көрсеткіші айтарлықтай төмен болғандығын көре аламыз. Бұл көрсеткіштерге

экстракциялау әдісі әсер етпеген. *Candida albicans* саңырауқұлағына қарсы қасиеттері және антиоксидант қасиеттерінің нәтижелерін салыстырғанда №1, №9 экстракттардың (*Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып ультрадыбысты және дәстүрлі айдау әдістерімен алған) көрсеткіштері айтарлықтай жоғары болғандығын байқаймыз [8]. Экстракциялау әдісі белсенділік көрсеткіштеріне айтарлықтай әсер еткен. Яғни, *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып микротолқынды әдіспен алған экстракттың сәйкес белсенділіктері төмен болған. №1, №9 экстракттардың биологиялық белсенділіктері бірдей. Алайда, өндірістік процессті оңтайландыру мақсатында, экстракциялау уақыты аз, энергия шығыны төмен, заманауи әдіс ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алынған №1 экстрактты жасалатын фитопрепаратымыздың негізгі әсер етуші заты ретінде таңдап алдық. Бұл экстрактке ASWU шартты атауы берілді. Аталған экстрактты алудың лабораториялық технологиялық сызбасы көрсетілген (Сурет 18)





Сурет 18 - ASWU экстрактын алудың лабораториялық технологиялық сызбасы

Саты 1. Шикізатты, көмекші заттар мен материалдарды дайындау (өлшеу, елеу) Шикізаттарды, материалдарды дайындау сатысында шикізат сапасы, пайдаланылатын шикізат массасы, шикізаттың ұсақталуы мен елеу сапасына (бөлшектер өлшемі мен механикалық қоспалардың болмауы), бақыланады.

Саты 2. Сұйық экстракт алу сатысы. Бұл сатыда ДӨШ пен экстрагенттің ара қатынасы, ультрадыбыс жиілігі, сырытқы күш амплитудасы, экстракция уақытына бақылау жасалады.

Саты 3. Фильтрациялау жылдамдығы, фильтр саңлауының өлшемі бақыланады.

Саты 4. Қою экстракт алу сатысы. Төмен қысымда буландыру температурасы, қысымы, буландыру уақыты бақыланады.

Саты 5. Құрғақ экстракт алу сатысы. Тоңазытып кептіру уақыты, аралық өнімді бақылау.

Саты 6. Орамдау. Қоңыр шыныдан жасалған жабық ыдыс пайдаланылады. Орамдау массасы анықталады.

Саты 7. Таңбалау. Таңбалаудың талаптарына сәйкестігі, таңбалау, мөрдін дұрыс қойылуы (серия нөмері, сақталу мерзімі және т.б.) тексеріледі.

Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтеді.

3.4 *Artemisia rupestris* шикізаты өндірісінің технологиялық үрдісін валидациялық бағалау

Тәжірибелік-өндірістік көлемде *Artemisia rupestris* L. өсімдігі сабақтарынан құрғақ экстракт алу технологиялық үрдісінің валидациясы жүргізілді. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде зерттеу жағдайындағы өндірістік үрдісті регламенттейтін нормативті құжат әзірленді. Зерттелетін үш тәжірибелік-өндірістік сериялар технологиялық параметрлері бойынша салыстырмалы мәліметтер алынды және құрғақ экстракт түріндегі шикізат өндірудің технологиялық үрдісінің валидтілігі расталды.

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті (Қазақстан) «Фармацевт-технолог» модулінде, Ветеринария мен фармацевтикалық ғылымдар Университетімен (Чехия) бірлесіп, *Artemisia rupestris* L. сабақтарынан құрғақ экстракт алу технологиясы жасалды. Өсімдіктің жер үсті бөліктерінің (сабағы, гүлдері, жапырақтары) белсенділіктерін тәжірибелік зерттеу *in vitro* нәтижелері бойынша өсімдік сабақтары *Candida albicans* саңырауқұлақтарына қарсы жоғары белсенділік танытты.

Препаратты фармацевтикалық жасау сатысында дайын өнім сапасының фармакопеялық көрсеткіштері, регламенттелген нормалары сипатталған және валидтелген әдістер қолданылған сапа спецификациясы, АНҚ әзірленді.

Технологияны көшіру сатысында өнім сапасына ықпал ететін және сериялық өндіріс кезінде өнім сапасын басқаруға керекті факторлар мен сипаттамаларды анықтау қажеттілігі туды. Шикізат, жартылай өнім мен дайын өнім сапасын бақылау кезінде анықталған технологиялық параметрлер мен көрсеткіштерді бағалау мен талдауда белгілі статистикалық әдістер қолданылды [86].

Зерттеу міндеті *Artemisia rupestris* L. сабақтарынан құрғақ экстракт өндіру технологиясын көшіру және валидациясын өткізу болды.

Құрғақ экстракт өндіру кезінде келесі ингредиенттер қолданылды: *Artemisia rupestris* L. сабағы, фармакопеялық сапаға ие тазартылған су.

Өндіріс үрдісінің сипаттамасы. Технологиялық үрдіс келесі сатылардан тұрады: шикізатты дайындау, сұйық экстракт алу, сүзгілеу, буландыру, кептіру, орау және қаптау. Технологиялық үрдіс сызбасы 1 суретте көрсетілген.

Artemisia rupestris L. бөлшектелген құрғақ сабақтарының регламенттелген мөлшері мен тазартылған суды (1:10) арақатынасында ыдысқа салып, 15 минут бойы, күштеп араластырусыз, жиілігі 20 кГц және шығыстағы амплитудасы 80 % ультрадыбыспен өңдейді. Алынған экстрактты құйып алады, өсімдік шикізатын сығып сулы экстрактпен қосып фильтрлейді. Алынған экстрактты вакуум астында 1 сағат көлемінде 40 °С температурада және 35 мБар қысымда қою экстракт күйіне дейін буландырады және 12 сағат бойы -40 °С/-50 °ФС температурада 35 мБар қысымда сублимациялайды. Алынған құрғақ шикізатты полиэтиленді пакет және картон қорапқа орайды. Дайын өсімдік шикізатын тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелеріне сәйкес 25 ± 2 °С температурада құрғақ және жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

Өндіріс кезінде келесі құрал-жабдықтар қолданылды: Bandelin Sonorex DIGITEC (Bandelin, Германия) ультрадыбысы, BUCHI Rotavapor R-3 (Buchi, Германия) вакуум буландырғыш аппараты, ALPHA 1-2 LDPLUS (Martin Christ, Германия) сублимациялық кептіргіш.

Алынған нәтижелер «Statistica 12» бағдарламасының көмегімен Шухарт бақылау карталары қолданылып өңделді.

Технологияны көшіру, үрдістер апробациясы мен өнім сапасын бақылау сатыларында жүргізілетін тәуекелдер сараптамасының көмегімен бақылау нүктелері мен технологиялық параметрлер анықталды (сурет 19).

Препарат өндірісінің технологиялық үрдісін валидациясын жүргізу үшін әрқайсысының көлемі 100 г болатын үш қатар өндірілген тәжірибелік-өндірістік сериялары зерттелді. Технологиялық үрдісті валидациялау жұмыстарын бастамас бұрын технологиялық және зертханалық құралдар және аналитикалық әдістемелерді квалификациялау бойынша жұмыстар жүргізілді.





Сурет 19– *Artemisia rupestris L.* сабақтарынан құрғақ экстракт алу өндірісінің тәжірибелік - өндірістік технологиялық сызбасы

Artemisia rupestris L. сабақтарынан құрғақ экстракт өндіру үрдісін валидациялау жоспары жасалды. Негізгі сыни сатылары: сұйық экстрактты алу, буландыру және кептіру.

Сұйық экстракт алу кезінде келесі фармако-технологиялық параметрлер қолданылды: ультрадыбыс жиілігі, шығу кезіндегі ультрадыбыс амплитудасы, экстракция уақыты, экстракт біркелкілігі. Экстракт біркелкілігін анықтау кезінде әр жерден сынама алынды: үш рет қайталап жоғарғы бөлігінен 3 нүкте, ортасынан 3 нүкте және төменгі бөлігінен 3 нүкте.

Кесте 11– Құрғақ экстракт өндірісінің технологиялық үрдісі валидациясының жоспары

Үрдіс сатылары	Параметрлер	Регламенттерген нормалары	Бір сериядан алынған сынамалар саны
1	2	3	4
1 саты Шикізатты дайындау	Шикізат сапасы Қолданылған шикізат массасы	НТҚ сәйкес: тех. Регл ± 0.05 кг	1 1

11 – кестенің жалғасы

2 саты ДӨШ экстрактын алу	Ультрадыбыс жиілігі	19-дан 21 кГц дейін	15 минут бойы
	Шығу кезіндегі амплитуда	80 %	15 минут бойы
	Экстракциялау уақыты	15 мин кем емес	1
	Экстракт біркелкілігі	Фирма КС сәйкес	9
3 саты Сүзгілеу	Фильтр саңлауының өлшемі	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
4 саты Қою экстракт алу	Вакуум буландырғыш аппараттағы температура	40±2 °С	1 сағ. бойы
	Вакуум буландырғыш аппараттағы қысым	35 ± 1 мБар	1 сағ. бойы
	Буландыру уақыты	1 сағ. кем емес	1
5 саты құрғақ экстракт алу	Вакуум буландырғыш аппараттағы температура	-40±2 °С	12 сағ. бойы
	Вакуум буландырғыш аппараттағы қысым	35 ± 1 мБар	12 сағ. бойы
	Сублимациялау уақыты	12 сағ. кем емес	1
	Құрғақ экстракт сипаттамасы	КС сәйкес	3
	Ерігіштігі	КС сәйкес	3
	Флаваноидтар идентификациясы	КС сәйкес	3
	Мөлдірлігі	КС сәйкес	3
	Түстілігі	КС сәйкес	3
	Кептіру кезіндегі масса жоғалту	КС сәйкес	3
	Флаваноидтар жиынтығын сандық анықтау	КС сәйкес	3
Микробиологиялық тазалық	КС сәйкес	3	
6 саты полиэтилен пакеттерге орау	Бір орам массасы Температура Дәнекерлеу сапасы Таңбалау	100 ± 5 г НТҚ сәйкес: релл, КС	1
7 саты Картон қораптарға қаптау	Толымдылығы Таңбалау	НТҚ сәйкес: КС	1

Artemisia rupestris L. бөлшектелген сабақтары шикізатын 15 мин бойы экстракциялау кезінде ультрадыбыс жиілігі 20 кГц және шығу кезіндегі амплитудасы 80 % болды. Алынған мәліметтер негізінде бақылау карталары жасалды, R-карталар мәндері 0-ге тең болды. Алынған сұйық экстракт біркелкілігін зерттеу нәтижелері 9 суретте көрсетілген. 3 серияға арналған Шухарт бақылау карталары бойынша алынған мәліметтер нормативті құжаттарда сипатталған 3σ диапазонында және регламенттелетін нормалар шегінде орналасқан, алынған мәліметтердің салыстырмалы стандартты ауытқуы 1 %-дан аспайды.

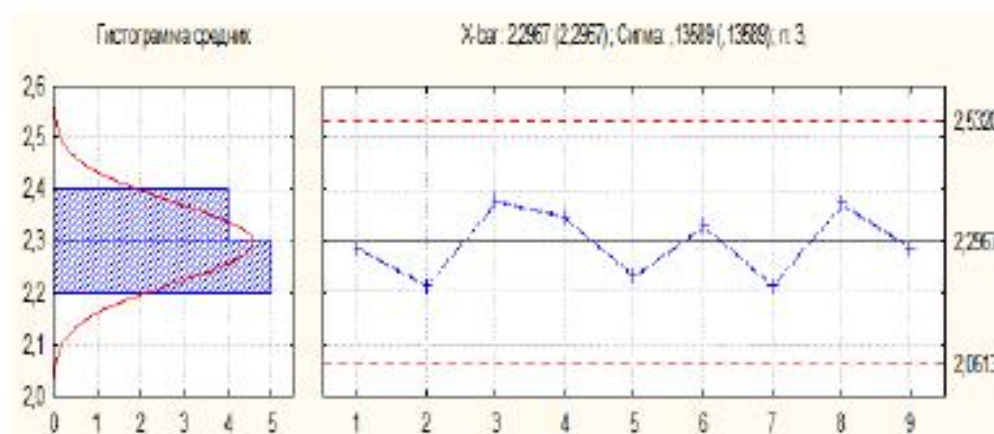
Кесте 12 – 3 серия үшін сұйық экстракттағы флаваноидтар жиынтығы сандық көлемінің біркелкілігі

Сынама нөмірі	Флаваноидтар жиынтығының сандық мөлшері, %		
	Серия 1DEAR0913	Серия 2DEAR0913	Серия 3DEAR0913
1	2	3	4
1.1	2,12	2,31	2,11
1.2	2,34	2,59	2,46
1.3	2,41	2,28	2,42
2.1	2,09	2,42	2,29
2.2	2,21	2,29	2,53
2.3	2,35	2,34	2,75
3.1	2,4	2,43	2,61
3.2	2,28	2,78	2,47
3.3	2,45	2,32	2,44
4.1	2,37	2,44	2,57
4.2	2,29	2,55	2,31
4.3	2,38	2,37	2,62
5.1	2,09	2,25	2,48
5.2	2,44	2,62	2,49
5.3	2,17	2,31	2,45
6.1	2,26	2,49	2,39
6.2	2,31	2,72	2,42
6.3	2,42	2,28	2,44
7.1	2,08	2,38	2,64
7.2	2,24	2,47	2,45
7.3	2,32	2,43	2,54
8.1	2,33	2,52	2,45
8.2	2,24	2,36	2,48
8.3	2,55	2,24	2,34
9.1	2,37	2,57	2,46
9.2	2,33	2,29	2,52

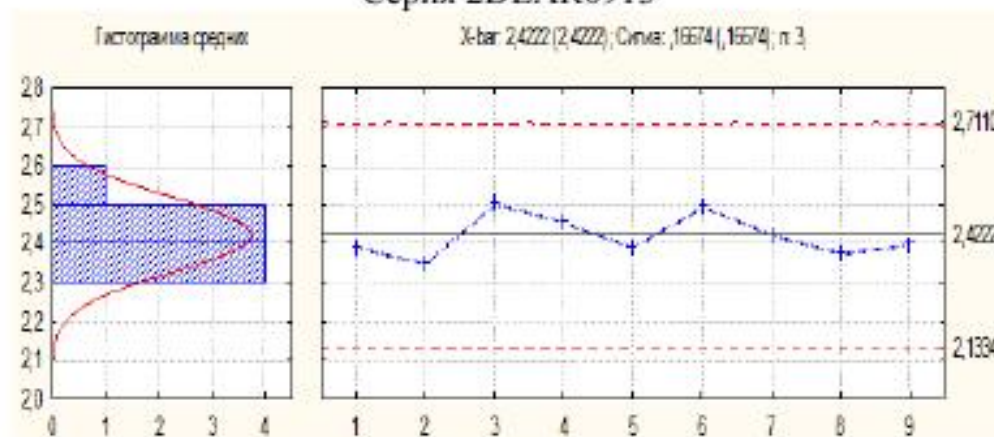
12– кестенің жалғасы

	1	2	3	4
9.3		2,17	2,35	2,49
Орташа мән		2,296667	2,422222	2,467407
RSD		0,121465	0,143214	0,122524

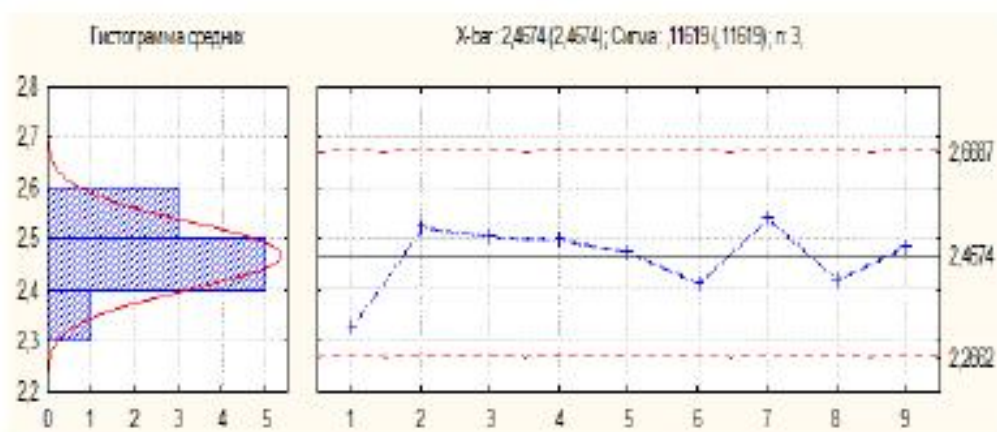
Серия 1DEAR0913



Серия 2DEAR0913



Серия 3DEAR0913



Сурет 20 – экстракт біркелкілігін бағалауға арналған бақылау карталары (серия 1DEAR0913, серия 2DEAR0913, серия 3DEAR0913)

Қою экстракт алу сатысында келесі фармако-техникалық параметрлер зерттелді: сүзгілеу кезіндегі сүзгіш өлшемдері, вакуум буландырғыш аппараттағы температура мен қысым, буландыру уақыты. Сүзгілеу кезінде саңлаулар өлшемі: 1.0 мкм, 0.5 мкм, 0.65/0.45 мкм болатын сүзгіштермен үш сатылы сүзу қолданылды, вакуум буландырғыш аппараттағы температура мен қысымды 1 сағ. бойы бақыланды. Буландыру кезінде вакуум буландырғыш аппараттағы температура 40 °С, қысым – 35 мБар болды.

Құрғақ экстракт алу сатысында қою экстрактты сублимациялады және дайын өнім сапасының келесі көрсеткіштерін зерттеді: сипаттамасы, идентификация, ерітінді мөлдірлігі мен түстілігі, кептіру кезіндегі масса жоғалту, сандық анықтау, шикізат біркелкілігі, микробиологиялық тазалық. Әр сериядан үш қайтара 3 сынама зерттелді. Шикізат қоңыр түсті майда дисперсиялы гигроскопты ұнтақ, суда және этил спиртінде ериді, флаваноидтарды анықтау сынағына төзімді, сулы ерітінділері мөлдір, ерітінді түстілігі ВУ₃-тен интенсивті емес, құрамындағы флаваноидтар жиынтығы 21±1 % шегінде, микробиологиялық тазалық сынақтарына төзімді.

Кесте 13 – 3 серия үшін құрғақ экстракттағы флаваноидтар жиынтығының сандық біркелкілігі

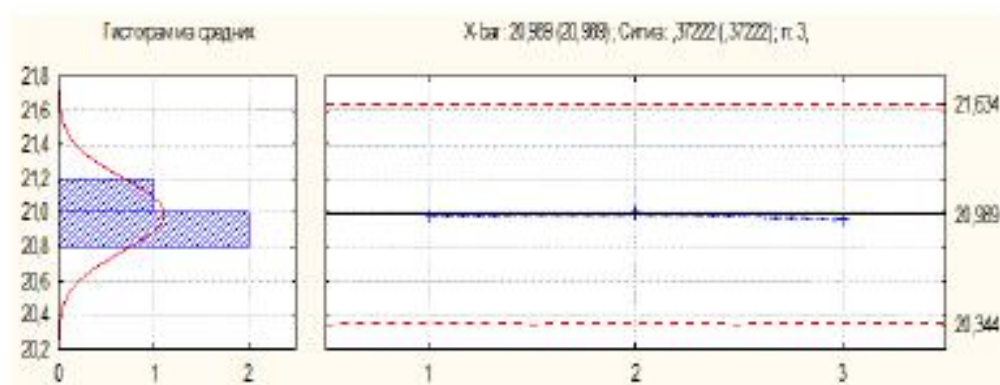
Сынама номері	Флаваноидтар жиынтығының сандық мөлшері, %		
	Серия 1DEAR0913	Серия 2DEAR0913	Серия 3DEAR0913
1	2	4	4
1.1	20,89	21,35	20,67
1.2	20,73	21,59	20,82
1.3	21,34	21,62	21,34
2.1	21,25	20,96	21,29
2.2	20,86	21,61	21,16
2.3	20,91	20,83	20,68

13 – кестенің жалғасы

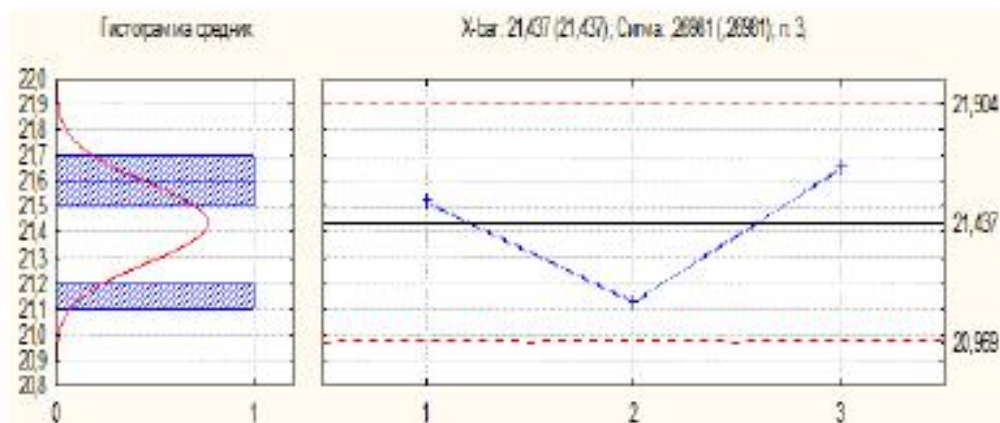
1	2	4	4
3.1	21,33	21,49	21,24
3.2	20,44	21,67	20,87
3.3	21,15	21,81	21,96
Среднее значение	20,98889	21,43667	21,1444
RSD	0,303045	0,332904	0,410369

3 серияға арналған флаваноидтар жиынтығының сандық мөлшерінің біркелкілігін зерттейтін Шухарт бақылау карталары көрсеткендей, алынған мәліметтер нормативті құжаттарда сипатталған 3σ диапазонында және регламенттелетін нормалар шегінде орналасқан, алынған мәліметтердің салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0 %-дан аспайды .

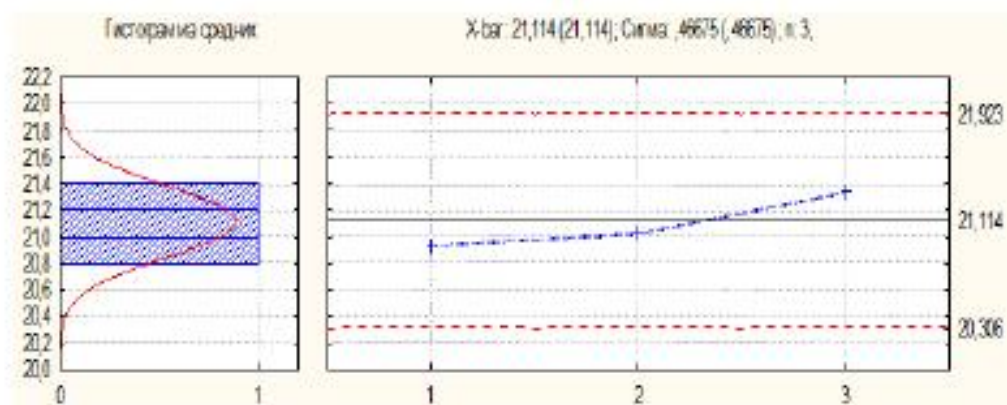
1DEAR0913



2DEAR0913



3DEAR0913



Сурет 21 – Үш серияға арналған құрғақ экстракт массаларының біркелкілігін бағалауға арналған бақылау карталары

Сонымен, өндіріс технологиясын зертханалық модельден тәжірибелік-өндірістік жағдайға ауыстыру сәтті аяқталды, валидациялық зерттеумен расталды. Алынған мәліметтер ҚР МФ талаптарына сай сапалы өнімді тұрақты өндіру туралы айтуға дәлел бола алады.

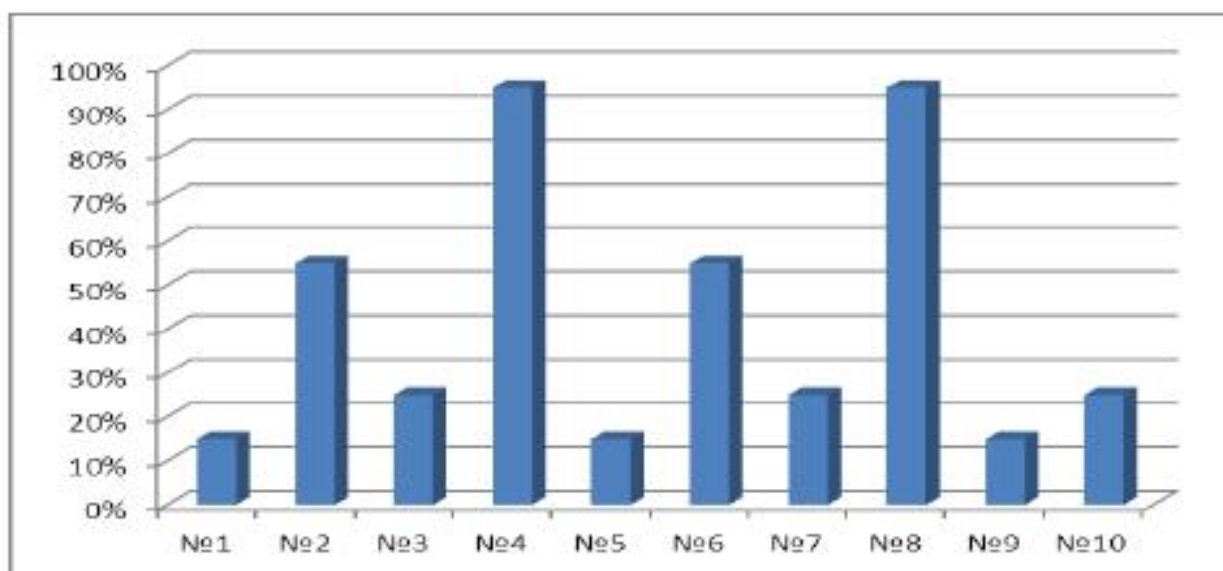
3.5 Алынған экстракттардың биологиялық белсенділіктерін анықтау

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған келесідей экстракттардың биологиялық белсенділіктеріне зерттеу жүргізілді:

- №1 – ASWU
- №2 – ASMU
- №3 – AFWU
- №4 – AFMU
- №5 – ASWM
- №6 – ASMM
- №7 – AFWM
- №8 – AFMM
- №9 – ASWB
- №10 – AFWB

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттерін *invitro* жағдайында зерттеу

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттардың тышқан жасушасынан алынған лимфолейкоз қоздырғышына (L1210) цитотоксикалық қасиетін зерттедік.

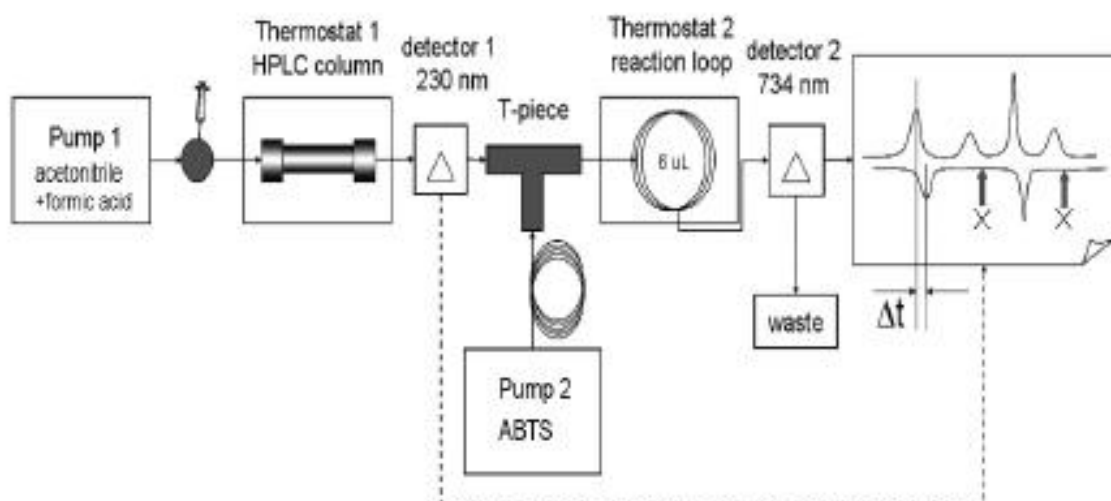


Сурет 22 - *Artemisia rupestris* L. өсімдік экстракттарының (50мкг/мл) *invitro* L1210 - қоздырғышына қарсы цитотоксикалық әсері, пайызбен

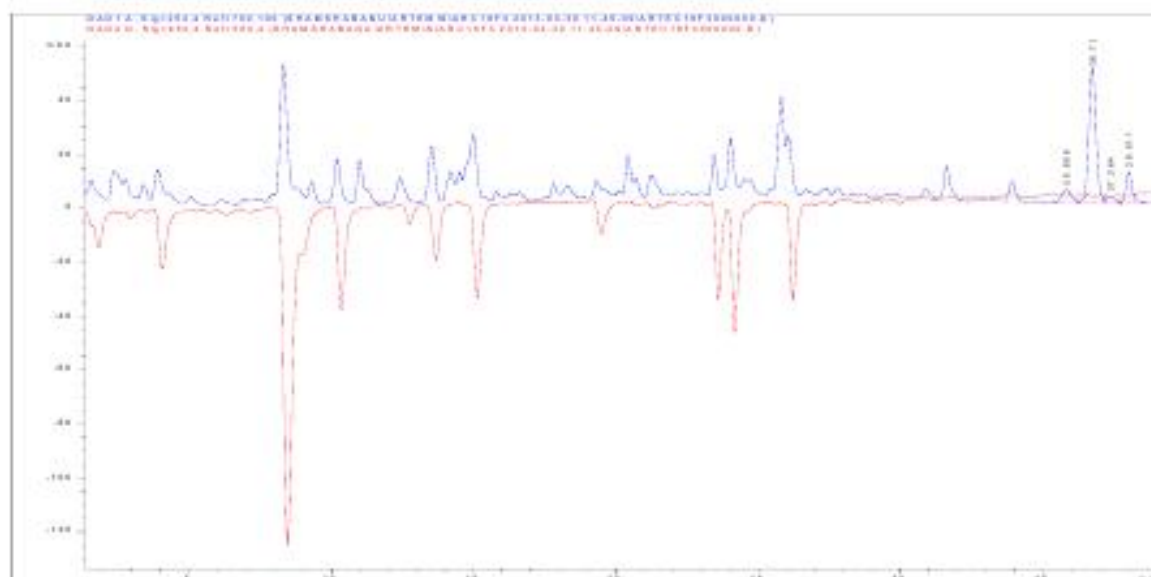
Жоғарыдағы суретте көрсетілгендей, *Artemisia rupestris* өсімдігінен алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттерін салыstrar болсақ, экстракттардың цитотоксикалық қасиеттеріне экстракциялау әдістері әсер етпейді. Пайдаланған экстрагент пен өсімдіктің бөлігі айтарлықтай әсер етеді. Яғни, тазартылған сумен алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттері өте төмен болып, 25% дан аспайды. Халық емшілігінде аталған өсімдікті түрлі ауруға қарсы сумен қайнатып ішетінін ескерсек [87], экстракттарының цитотоксикалық қасиеттерінің төмен болуы заңды. Керісінше, 80% метанолмен алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттері жоғары, соның ішінде №4 және №8 экстракттар, яғни, *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің гүлі мен жапырағының қоспасынан, экстрагент ретінде 80% метанолды пайдаланып алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттері өте жоғары болып, 95% - ды құрайды. *Artemisia rupestris* L. өсімдігінің гүлі мен жапырағының қоспасынан алынған экстракттардың цитотоксикалық қасиеттерінің жоғары болу себебі алкалоидтардың аталмыш өсімдік сабағында емес, гүлі мен жапырағында кездесетіндігімен түсіндіруге болады [88-89].

***Artemisia rupestris* өсімдігінен алынған экстракттардың антиоксидант қасиетін анықтау**

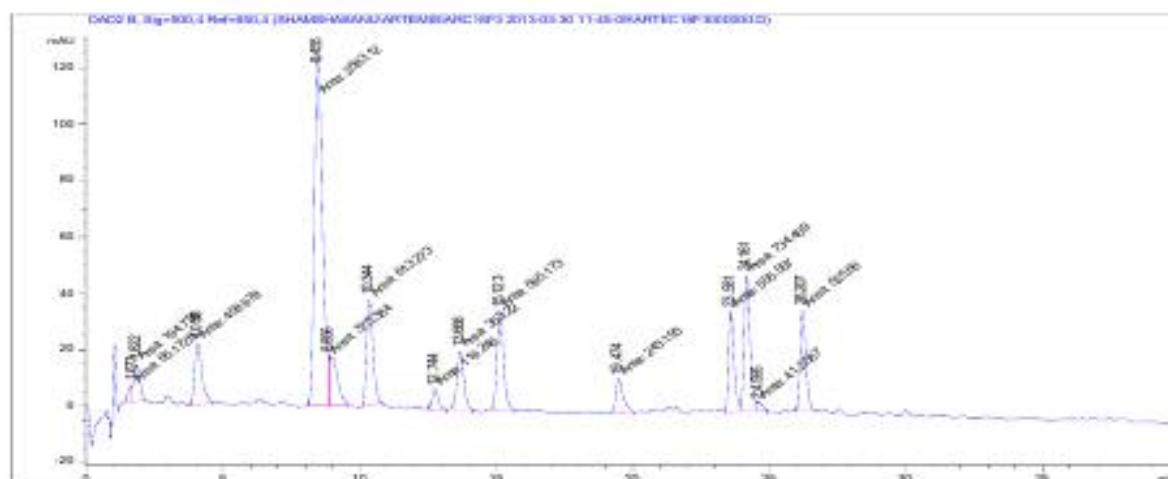
Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттардың антиоксидант қасиеттерін зерттедік [90].



Сурет 23 - экстракттардың антиоксидант қасиеттерін анықтаудың аппаратуралық схемасы



Сурет 24 – ASWU экстрактың жоғары эффективті сұйық хроматограммасы



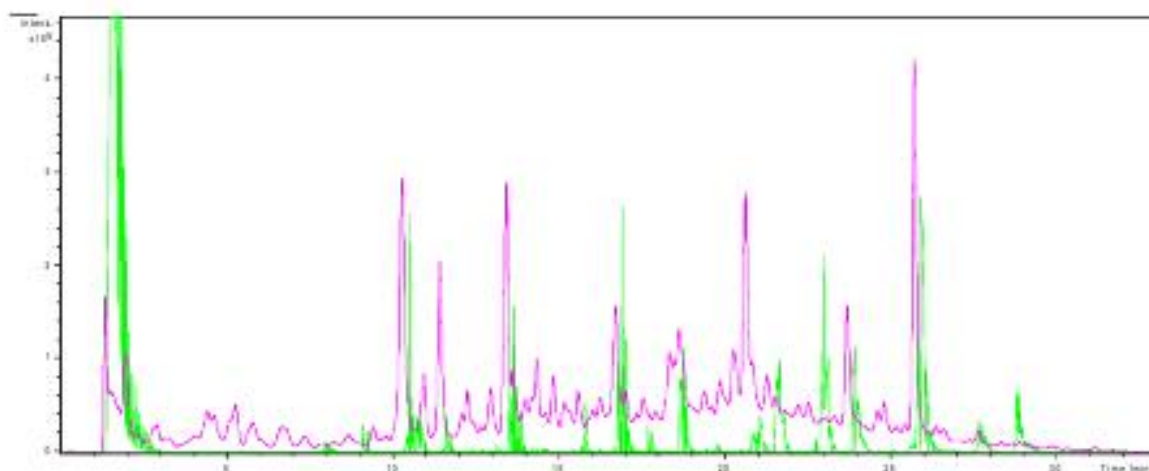
Сурет 25 – ASWB экстрактың денситограмм хроматограммасы

Кесте 14 – ASWB экстрактың антиоксидант қасиеті

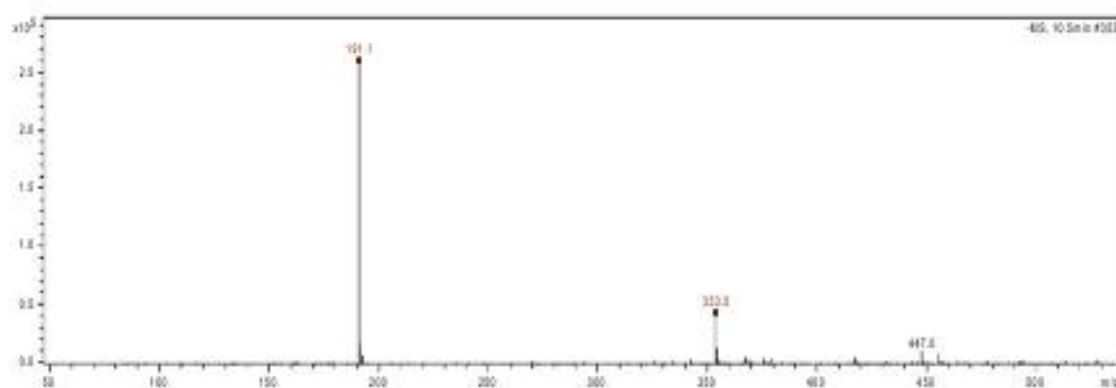
Peak №	Area	trolox ekv. [ul/l]	activity [%]
1	2	3	4
1	65.2	15.2	0.89
2	194.8	45.5	2.65
3	409	95.6	5.56
4	2583.1	603.5	35.11
5	375.4	87.7	5.10
6	613.3	143.3	8.34
7	119.2	27.9	1.62
8	353.2	82.5	4.80
9	595.2	139.1	8.09
10	243.2	56.8	3.31
11	505	118.0	6.86
12	734.4	171.6	9.98
13	41.3	9.6	0.56
14	525.7	122.8	7.14
	7358.0	1719.2	100

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттардың антиоксидант қасиеттерін ABTS радикал катиондарының көмегімен ЖЭСХ әдісі арқылы анықтау нәтижесінде, ASWU және ASWB экстракттар, яғни, өсімдік сабағынан экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты және дәстүрлі айдау әдісімен алған экстракттар (құрамындағы бір қосылыс,

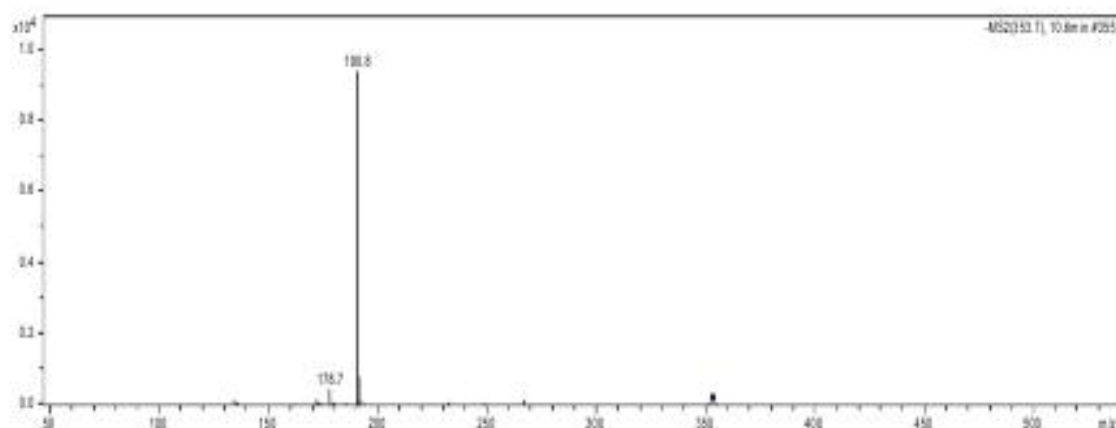
хроматограммадағы №4 шың) бірдей өте жақсы антиоксидант қасиет көрсетті (сурет 23 – 25, кесте 11).



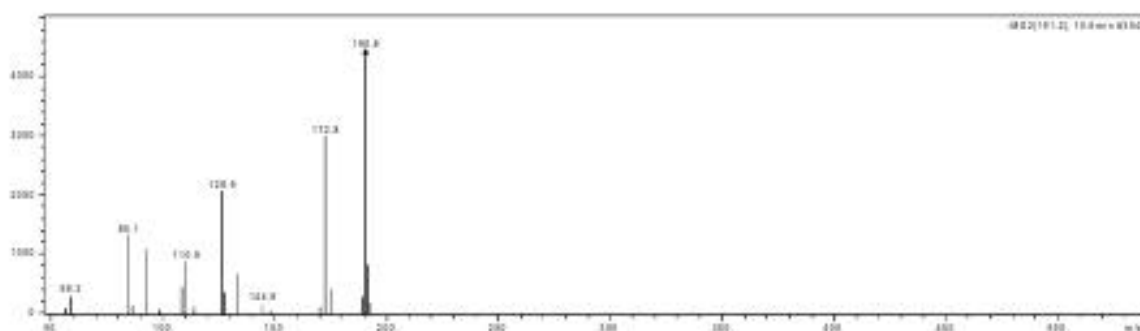
Сурет 26 – ASWU экстрактың жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасы және Масс спектрі



Сурет 27 – -MS 10.5 мин



Сурет 28 - -MS(191.2).10.6min



Сурет 29 - MS2(353.7).10.6min

ASWU экстрактының құрамындағы антиоксидант қасиет көрсететін қосылысты (№4 шың) анықтау мақсатында ЖЭСХ/МС әдісі қолданылған сурет (26 – 29). Масс спектр фрагменттерінің беретін мәліметтері бойынша жұтылу спектрінің 10.5 мин – дағы қосылыстың (өте жақсы антиоксидант қасиет көрсеткен) молекулалық массасы 353.5 болатын хлороген қышқылы (1, 3, 4 немесе 5- caffeoylquinic) екені анықталды.

ASWU экстрактындағы хлороген қышқылының мөлшерін анықтау.

Жұмысшы ерітінділерді даярлау

2 % құмысқа қышқылының ерітіндісін даярлау (жылжымалы фаза үшін)

500 мл өлшемді колбаға 100-150 мл дистильденген су құямыз және баяулап, шыны таяқшамен араластыра отырып, 2 мл құмысқа қышқылын қосамыз. Толық ерігеннен кейін 500 мл өлшемді колбаны дистелденген сумен белгісіне дейін жеткіземіз. Ерітіндінің сақтау мерзімі 1 апта.

Элюенттерді даярлау

Элюенттерді даярлау үшін градиентті режимде бір мезетте 4 сұйықтыққа дейін араластыра алатын төрт каналды градиентті насосы қолдандық.

Массалық концентрациясы 1,0 мг/мл хлороген қышқылының ерітіндісін даярлау

Аналитикалық таразыда 0,01 г хлороген қышқылын өлшеп алып 10 мл өлшемді колбасына құямыз да, 50% метанол ерітіндісімен белгісіне дейін жеткізіп араластырамыз. Жұмысшы ерітіндіні 4-5°C тоңазытқышта бір айдан артық сақтамадық.

Массалық концентрациясы 10, 25, 100 мкг/мл хлороген қышқылының жұмысшы ерітінділерін даярлау

Стандартты ертіндіні 5 мл колбада сұйылту арқылы жұмысшы ертіндіні даярладық. Стандартты ертіндінің керекті көлемін $V = C_{pp} * V_{pp} / C_{cp}$ формуласы

бойынша есептедік. Көлемді белгісіне дейін 50% метанол ерітіндісімен жеткіземіз.

Қондырғылар мен физико-химиялық анализ әдістері

Хлороген қышқылын жоғары эффективті сұйық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен сандық анықтауды микродегазатормен, төрт каналды градиентті насоспен, үлгіні енгізу құрылғысымен және диодты-матрицалы детектормен жабдықталған Agilent 1100 series жоғары эффективті сұйық хроматографын пайдаланып жүргіздік (Сурет 1). Бұл қондырғы әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің Физика-химиялық зерттеу және талдау орталығының «Биосфера экологиясы» зертханасында орнатылған.

Хроматографиялық жүйені басқару үшін, хроматографиялық нәтижелерді тіркеп және өңдеу үшін Agilent LC ChemStation программасын қолдандық. Хроматограммаларды өңдеу шын­дардың ұсталу уақыттары мен аудандарын анықтаудан және диодты-матрицалы детектор көмегімен алынған спектралды информацияны өңдеуден тұрды.

Хлороген қышқылының шын ауданы мен концентрациясы арасындағы градуирлі тәуелділікті тұрғызу

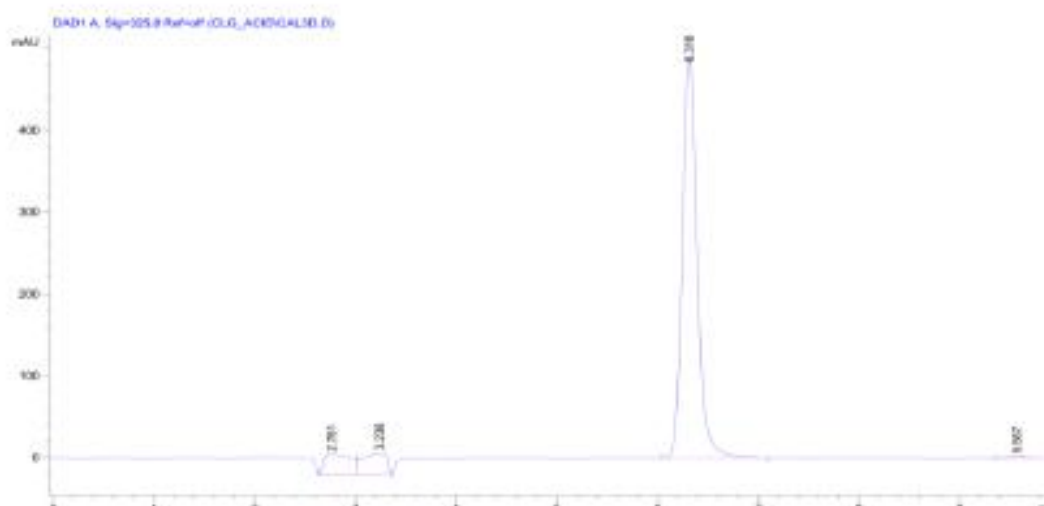
Градуирлі тәуелділікті тұрғызу үшін концентрациясы 1 мг/мл хлороген қышқылының стандартты ерітіндісінен көлемі 5 мл және концентрациялары 10,25,100 мкг/мл болатын хлороген қышқылының 3 стандартты ертіндісі дайындалды.

Хроматографиялау үшін ұзындығы 75 см, ішкі диаметрі 4,6 мм және бөлшектерінің өлшемі 3 мкм болатын Zorbax Eclipse XDB-C18, колонкасы мен ацетонитрил:2% HCOOH қатынасы 10:90 болатын жылжымалы фазаны қолдандық. Хлороген қышқылыны анықтау параметрлері толығымен 1-ші кестеде көрсетілген.

Бір мезгілде 190-900 нм (УФ және көрінетін) аралықта спектрді тіркеп, детектірлеуді толқын ұзындығы 325 нм жүргіздік.

Әрбір градуирлі ертіндіні 2 рет хроматографияладық.

Концентрациясы 100 мкг/мл хлороген қышқылының модельді үлгісінің хроматограммасы 2-ші суретте келтірілген.

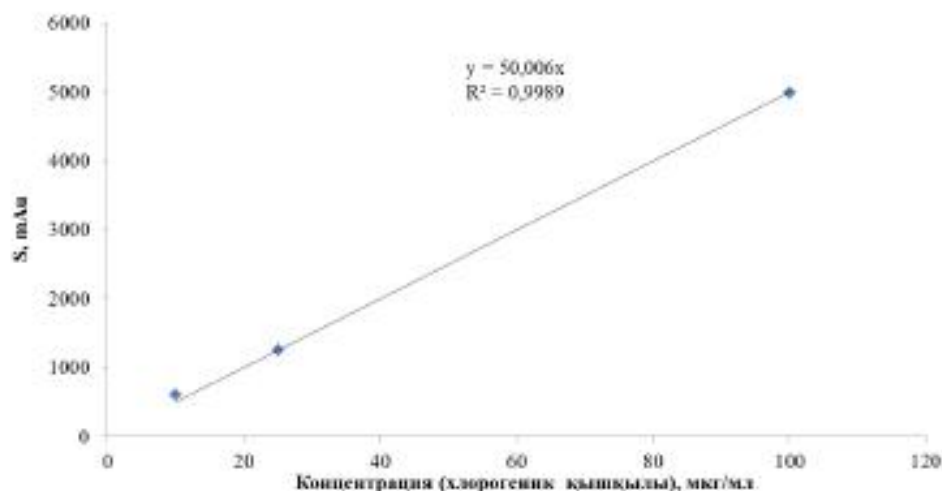


Сурет 30 – Хлороген қышқылының модельді үлгісінің хроматограммасы

Кесте 15 - Спектрофотометрлік детекторлі ЖЭСХ әдісімен хлороген қышқылын анықтау параметрлері

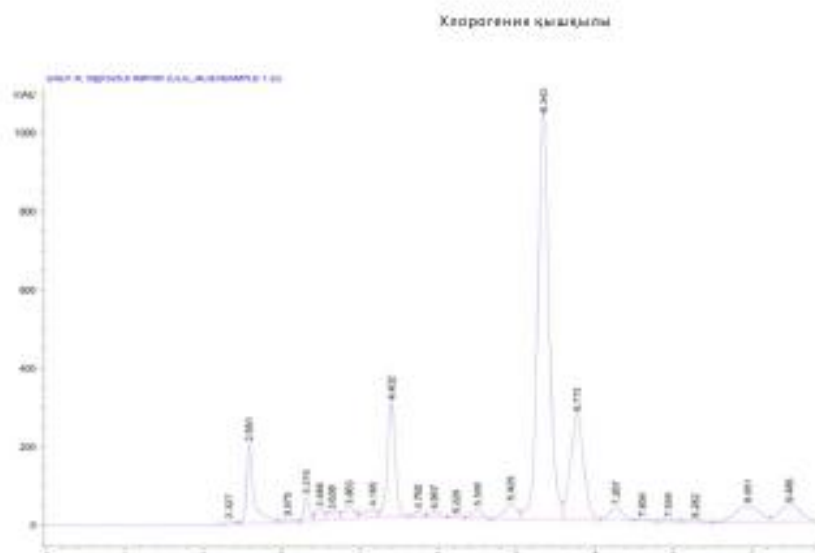
Параметр	Мағынасы
Хроматограф	Диодты-матрицалы детекторы микродегазатор және төртканалды градиентті насосы бар Agilent 1100 Series
Хроматографиялық колонка	Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6x75 мм, бөлшектердің диаметрі – 3 мкм
Жылжымалы фаза	Ацетонитрил:2%НСООН = 10:90
Жылжымалы фазаның ағу жылдамдығы	1 мл/мин
Енгізілетін үлгінің көлемі	10 мкл
Анализ уақыты	10 минут
Ұсталу уақыты (хлороген қышқылы)	6,33±0,02 минут

Хлоргеник қышқылын экстракт құрамынан сандық анықтау үшін 10-100 мкг/мл концентрациялар интервалында хлороген қышқылының шың ауданы мен концентрациясы арасында градуирлеу тәуелділігі тұрғызылды (сурет 3).



Сурет 31 - Спектрофотометрлік детекторлі ЖЭСХ әдісімен алынған хлороген қышқылының шың ауданы мен концентрациясы арасындағы градуирлі тәуелділік ($\lambda = 325$ нм)

Экстракт құрамындағы хлороген қышқылын анықтау үшін 0,1 г құрғақ экстрактіні 10 мл 50% метанол ерітіндісінде ерітіп, ерітіндіні микрофильтрден өткізіп жоғары эффективті сұйық хроматографына микрошприцтің көмегімен 10 мкл енгіздік. Нәтижесінде хроматограммада 6,34 минутта шың көрсетілді (4-сурет), бұл шыңның ұсталу уақыты стандартты хлороген қышқылының ұсталу уақытына сәйкес келді. Шың ауданы 10662 мәніне тең болды. Осы алынған шың ауданы мен калибрлеу қисығындағы түзу сызықты формуланың көмегімен $y = 50,006 * x$ экстрактының құрамындағы хлороген қышқылының концентрациясы есептелді.

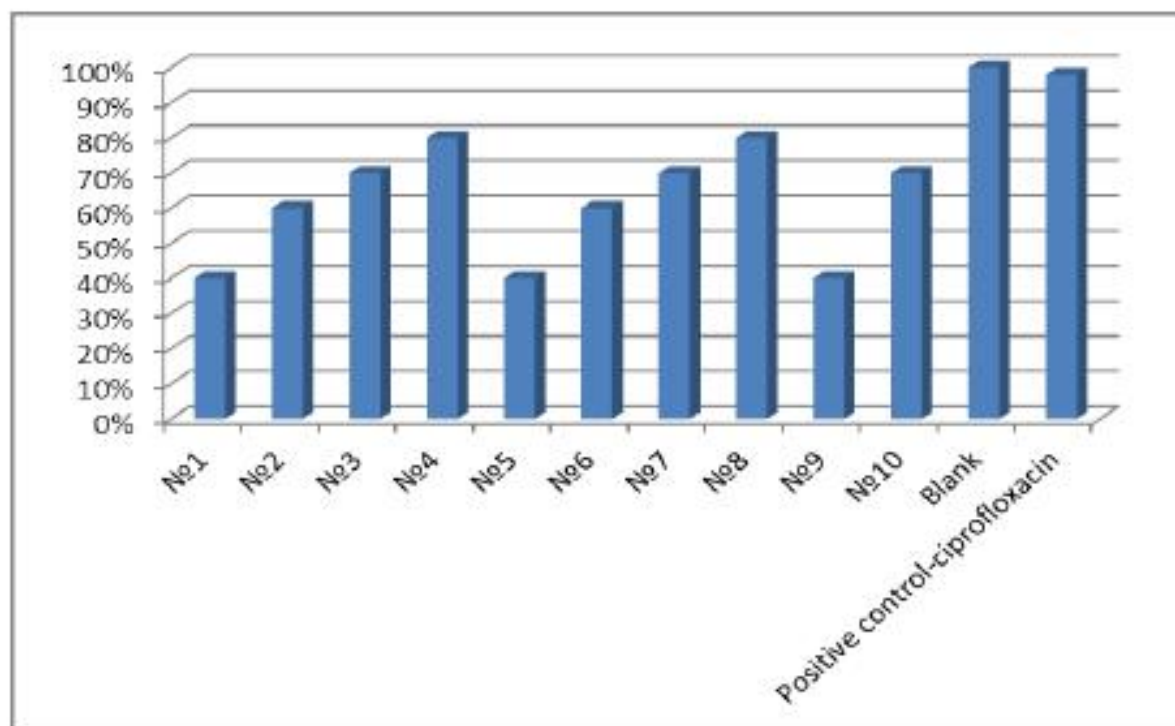


Сурет 32 – Экстракт ерітіндісінің хроматограммасы

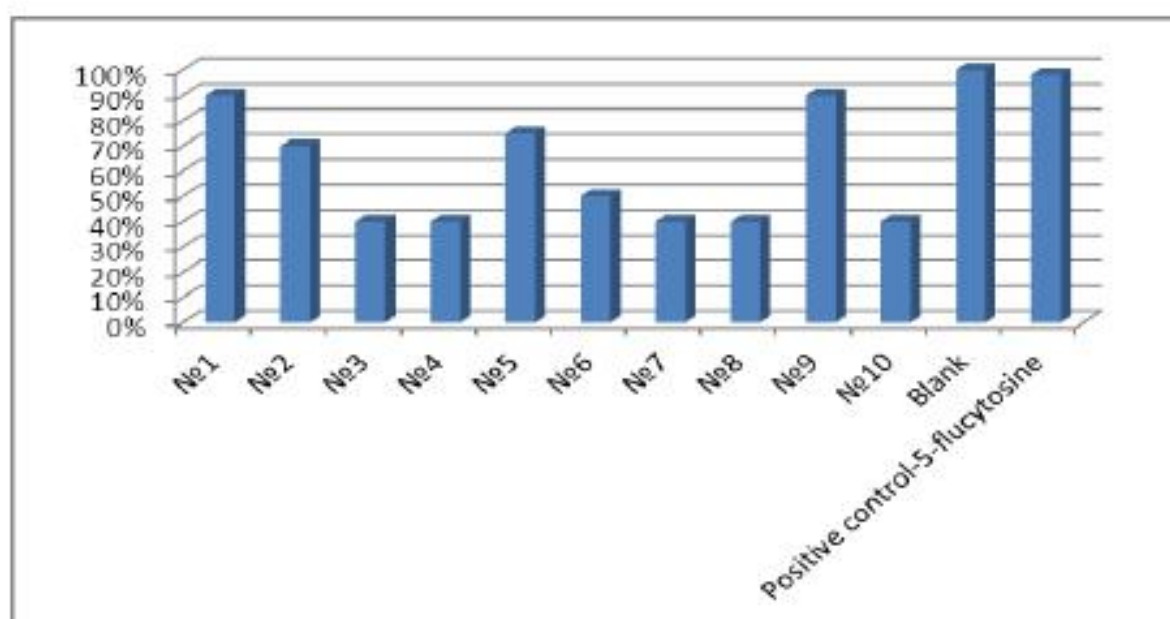
Нәтижесінде экстракт құрамындағы хлороген қышқылының концентрациясы 213 мкг/мл немесе 2,13 мг/г тең болды.

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттардың антимикробтық қасиеттерін анықтау

Artemisia rupestris өсімдігінен алынған экстракттарының Staphylococcus aureus және Candida albicans штамдарына қарсы антибактериялық және антифунгалды қасиеттері зерттелді [91-93].

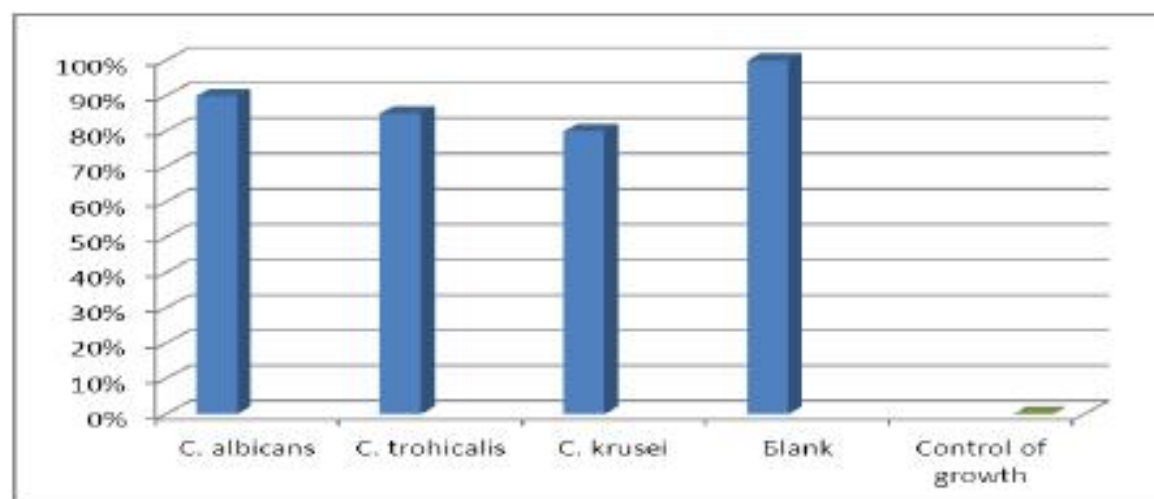


Сурет 33 - Artemisia rupestris экстракттарының (256мкг/мл) Staphylococcus aureus бактериясына қарсы әсері, пайызбен



Сурет 34 - Artemisia rupestris экстракттарының (256мкг/мл) Candida albicans саңырауқұлағына қарсы әсері, пайызбен

Зерттеу нәтижелеріне сүйенсек, №4 және №8 экстракттардың *Staphylococcus aureus* бактериясына қарсы көрсеткіші айтарлықтай жоғары болғандығын (80%), №1, №9 экстракттардың *Candida albicans* саңырауқұлағына қарсы көрсеткіштері өте жоғары болғандығын (90%) байқаймыз.



Сурет 35 – ASWU экстрактың (256мкг/мл) *C. Albicans* туыстастығына қарсы әсері

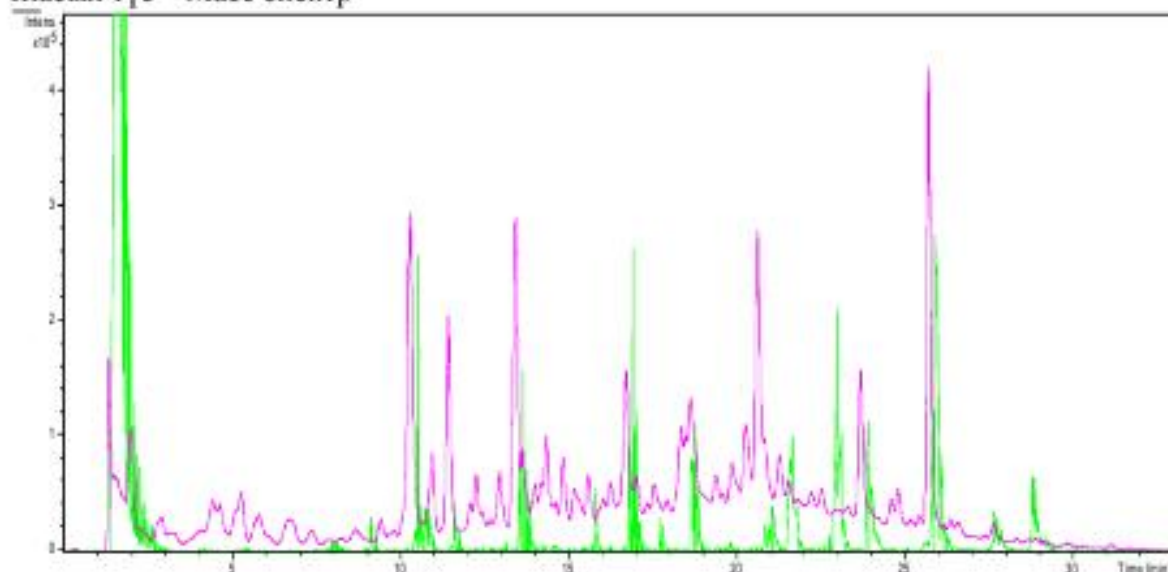
№1 (ASWU) экстрактың *C. Albicans* туыстастығына жоғары деңгейде сезімталдылық көрсететіндігі анықталды (сурет 35).

3.6 ASWU экстрактына фитохимиялық зерттеулер жүргізу және сапалық көрсеткішін бағалау

ASWU экстрактына фитохимиялық зерттеулер жүргізу

Artemisia rupestris өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алынған құрғақ экстрактқа (ASWU) Жоғары эффективті сұйықтық хроматографиясы және Масс спектроскопиясы әдісін қолданып фитохимиялық зерттеулер жүргіздік.

Күлгін түс – УК спектр
Жасыл түс – Масс спектр



сурет 34 – ASWU экстрактының жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасы және Масс спектрі

Фитохимиялық зерттеулер нәтижесінде ASWU экстрактының жоғары эффективті сұйықтық хроматограммасындағы жұтылу уақыты 10.5мин – да хроматограмма шыңы молекулалық массасы 354.5 болатын химиялық қосылыс болып, бұл қосылыстың хлорогеник (chlorogenic) қышқылына тән caffeoylquinic қышқылының изомері екенін анықтадық. Сонымен қатар, жұтылу уақыты 11.6 минутта молекулалық массасы 508.9 болатын қосылыс, 18.7минутта молекулалық массасы 580.4 болатын қосылыс, 20.8 минутта молекулалық массасы 534.3 болатын қосылыс, 23.9минутта молекулалық массалары 284.5 және 300.1 болатын қосылыстарды анықтап, олардың жеке-жеке 6-demethoxy-4'-O-methylcapillarisin hexose, Luteolin-7 or 3'-hexose-pentose, Apigenin-6,8-di-C-pentoside, acetin және 6-demethoxy-4'-o-methylcapillarisin қатарлы флавоноидтар екенін, сондай – ақ, жұтылу уақыты 25.9 минуттағы қосылыстың молекулалық массасы 248.1 болып оның, оның сесквитерпен rupestonic қышқылы екенін тұрақтандырдық [94].

ASWU экстрактың сапалық көрсеткішін бағалау

Artemisia rupestris L. өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алынған құрғақ экстрактың (ASWU) сапалық бағалауы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес жүргізілді.

Кесте 16 – ASWU экстрактың сапасын бағалау нәтижелері

<i>Көрсеткіштер</i>	<i>Ауытқу нормалары</i>	<i>Зерттеу әдістері</i>
1	2	3
Сипаттамасы	Ашық қоңыр түсті, гигроскопты ұнтақ	Сынау әдісі визуалды, ҚР МФ I, т. 2.2.2 талаптарына сай болуы тиіс.
Идентификация: Флавоноидтар	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	Сапалық реакция
Жалпы күлі	15% артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
Кептіргендегі масса шығыны	5.0% артық емес	ҚР МФ I, т. 1,2.2.32
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100 аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар (суммарлы), 10 энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар рұқсат етіледі. <i>Pseudomonas aureginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болуы рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау Жалпы флавоноидтар	Құрғақ затқа санағанда 10% аз емес	Спектрофотометрия ҚР, МФ I, т.1, 2.2.25
Қатталуы	дайын құрғақ экстракт беті жақсы жабылатын қоңыр түсті шыны ыдыстарға салады. МемСТ 17798-90 сәйкес	УНҚ сәйкес

1	2	3
Таңбалануы	Сыртқы қорабында Қазақ, Орыс және латын тілінде атауы, өндірістің мекен жайы, тауарлық белгісі, салмағы, қолдану түрі, сақтау шаралары, тіркелген нөмері, серия нөмері ТШ 9198-015-57345339-05 сәйкес көрсетіледі	ҚР МФ I том.
Тасымалдау	Мемлекеттік стандарт 17768-90E талаптары бойынша	МемСТ 17768-90E
Сақтау	+30 ⁰ C аспайтын температурада, құрғақ, салқын орында сақталады.	ҚР МФ I том.
Негізгі фармакологиялық әсері	Саңырауқұлаққа, қабынуға қарсы және антиоксидантты қасиеті бар	АНҚ сәйкес

Сандық анықтау. Спектрофотометрия әдісі арқылы жүргізіледі (ҚР МФ I том, 2.2.25). Флавоноидтардың жалпы сандық мөлшерін рутинге есептеу келесідей жолмен жүзеге асты.

1 г экстракты сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбаға салып, 70 % этил спиртімен белгіге дейін жеткіземіз; колбаның ішіндегісін жақсылап араластырамыз (А ерітіндісі).

1 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға құйып, 1 мл 3 % алюминий хлоридінің 95 % этил спиртіндегі ерітіндісін қосамыз, ерітіндінің көлемін 95 % этил спиртімен белгіге дейін жеткіземіз (зерттелетін Б ерітіндісі).

Салыстыру ерітіндісі ретінде 1 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбада 95 % этил спиртімен белгіге дейін жеткізілген ерітінді қолданылады (Б салыстыру ерітіндісі).

Қатар рутиннің стандартты Б ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшейді. Салыстыру ерітіндісі ретінде Б ерітіндісі, яғни рутиннің алюминий хлориді қосылмаған ерітіндісі қолданылады.

40 мин уақыттан кейін 412 нм толқын ұзындығында Varian Cary 50 спектрофотометрінде барлық ерітінділердің оптикалық тығыздықтарын өлшейді.

Флавоноидтардың жалпы мөлшерін рутинге (X) пайызбен келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100}{D_0 \cdot V_n \cdot 50 \cdot 1 \cdot 25}, \text{ мұндағы:}$$

D – зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – СҮ рутин ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;

m₀ – СҮ рутиннің салмағы;

V_n – экстракт көлемі .

ASWU экстрактың құрамындағы флавоноидтың жалпы сандық мөлшері 21.2%-ке тең.

ASWU экстрактың сапасына бағалау ҚР МФ экстракттар талаптарына сай келді.

3.7 ASWU экстрактың тұрақтылығы мен сақтау мерзімін анықтау

Жұмыста *Artemisia rupestris* L. өсімдігі сабақтарынан, ЖШС «Фитолеум» кәсіпорнында, Есік қ. Қазақстан, тәжірибелік-өнеркәсіптік жағдайда алынған құрғақ экстрактың тұрақтылығы мен сақтау шарттарын зерттеу нәтижелері көрсетілген.

Препаратты сақтау мерзімін зерттеу мерзімінде препарат 25±2°C температурада және 60±5 % салыстырмалы ылғалдық жағдайында 2 жыл құрамының тұрақтылығын көрсетті. Қаптамасы препаратты сыртқы әсерлерден сенімді қорғайды, себебі препараттың сапалық, сандық және микробиологиялық сипаттамалары өзгеріске ұшырамаған және тұрақтылық спецификациясы талаптарына толықтай сай.

Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларды (БФИ) жасау барысында тұрақтылығын және сақтау мерзімдерін анықтау сынақтары міндетті болып табылады, себебі сыртқы факторлар мен субстанциялардың химиялық табиғаты оның сапалық және сандық сипаттамаларына әсер етуі мүмкін [95-96].

Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2011 жылғы 5 желтоқсандағы № 1459 қаулысына сәйкес өндіруші бастапқы сақтау мерзімін фармацевтикалық жасау сатысында анықтайды. Сынақтар, әдетте, сынамаларды клиникалық зерттеулерге беруден жарты жылдан кем емес уақыт бұрын басталып, тіркеу мен БФИ өнеркәсіптік өндірісі басталғаннан кейін анықталған сақтау мерзімін бекіту немесе түзеу мақсатында жалғасады [97].

Тұрақтылықты ұзақмерзімді зерттеу сынақтары БФИ тұрақтылығын зерттеу сатыларының бірі болып табылады және дәрілік заттардың қасиеттері (физика-химиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық) шартты сақтау мерзімі мен шартты сақтау мерзімі аяқталғаннан кейін және өнімді өткізу елінде сақтау мерзімінде зерттеледі. Ұзақмерзімді сынақтардың міндеттері болып шартты сақтау мерзімі мен қолдану мерзімін анықтау және

кез-келген өзгерістердің БФИ сапасына әсері жоқтығын растау мен технологиялық үрдістің субстанция тұрақтылығына әсерін зерттеу болып табылады. Жұмыстың мақсаты қалыпты жағдайда, ұзақмерзімді сақтау кезінде *Artemisia rupestris L.* сабақтарынан алынған құрғақ экстракт тұрақтылығын 24 ай бойы зерттеу (long-term / real time testing) [98].

Зерттелетін препараттың тұрақтылығы мен жарамдылық мерзімін анықтау үшін шынайы уақыт режимінде препараттың негізгі сапа параметрлері ұзақмерзімді сыналды. Ұзақмерзімді сынақтар тіркеу кезінде де, тіркеуден кейінгі кезеңдерде де тиімді жарамдылық мерзімдерін анықтауға және растауға жеткілікті негіз бола алады.

Субстанция тұрақтылығы ЖШС «Фитолеум» (Есік қ., Қазақстан) кәсіпорнында, ветеринария мен фармацевтикалық ғылымдар Университеті (Брно қ., Чехия) мен тәжірибелік дағдылар орталығымен (Алматы қ., Қазақстан) бірлесіп алынған тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларда (кесте 17) зерттелді.

Кесте 17 – препараттың тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларының жалпы сипаттамалары

Серия №	Серия көлемі, г	Өндірілген күні	Зерттеу регламенті, ай
1DEAR0 913	100	03.09.2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
2DEAR0 913	100	16.09.2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
3DEAR0 913	100	24.09.2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Дәрілік препарат сынамалары сақтау және қолдану кезіндегі қаптамада: ГОСТ 25951-83 сай полиэтиленді пленка, ГОСТ 7376-89 сай гофрирленген картоннан жасалған қорапта жүргізілді. Препаратты сақтау температурасы - 25 ± 2 °C және салыстырмалы ылғалдылығы (RH) - 60 ± 5 %. Препаратты уақыт мерзімінде стандарттау үшін фармакопеялық әдістер қолданылды [99-100], ал қолданылған әдістемелер валидация сатысын өткен.

Препараттың тұрақтылығы шынайы уақытта ұзақмерзімді сынақтар әдісі көмегімен зерттелді, себебі табиғи термолабильді субстанциялар тездетілген қартаю әдісімен зерттеуге жарамсыз [101]. Ұзақмерзімді сынақтар жүргізудің шарттары БФИ сақтаудың болжамды шарттарына максимальді жақын: сақтау температурасы (25 ± 2) °C, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %.

3-5 кестелерде сынақтар спецификациясында көрсетілген, физика-химиялық және микробиологиялық сынақтар нәтижесінде алынған сипаттамалар кешенін қамтитын тұрақтылық нәтижелері көрсетілген (кесте 14).

Кесте 18 – трақтылықты сынақтарының спецификациясы

<i>Сапа көрсеткіштері</i>	<i>Ауытқу нормалары</i>	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Қоңыр түсті гигроскопты ұнтақ	Визуальды, ҚР МФ I, 1 т., «Субстанциялар» жалпы мақаласы
Ерігіштігі	Суда және спирттік ерітінділерде ериді	ҚР МФ I, 1 т.
Идентификация	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	УАНҚ сәйкес сапалық реакция
Мөлдірлігі	Мөлдір	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.1
Түстілігі	ВУ ₃ салыстыру ерітіндісінен артық түсті емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.2
Кептіру кезіндегі жоғалтылған масса	5 % артық емес	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.32
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3В. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	ҚР МФ I, 1 т., 2.2.12 и т. 2, 2.6.13
Флаваноидтар жиынтығын сандық анықтау	10 % кем емес	УАНҚ сәйкес

Субстанцияның тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларының тұрақтылығын зерттеу кезінде дайын өнімнің келесі сапа көрсеткіштері зерттелді: сипаттамасы, ерігіштігі, идентификация, мөлдірлігі, түстілігі, кептіру кезіндегі

масса жоғалту, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау. Сынамаларды бақылау мерзімділігі: 0, 3, 6, 9, 12, 18 және 24 ай, бұл субстанцияның уақыт мерзімінде тұрақты екенін растауға мүмкіндік берді.

Кесте 19 – IDEAR0613 сериялы экстрактың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.06.2013 ж. – 30.06.15 ж.		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары							
Сипаттамасы	Қоңыр түсті гигроскопты ұнтақ	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Ерігіштігі	Суда және спирттік ерітінділерде ериді	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Мөлдірлігі	Мөлдір	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Түстілігі	ВУ ₃ салыстыру ерітіндісінен артық түсті емес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Кептіру кезіндегі жоғалтылған масса	5 % артық емес	1,1	1,4	1,3	1,5	1,5	1,9	1,7
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3B. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Флаваноидтар жиынтығын сандық анықтау	10 % кем емес	21,6	21,3	21,5	21,04	21,6	21,4	21,2

Кесте 20 – 2DEAR0613 сериялы экстрактың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сапа параметрлері		Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °С, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.06.2013 ж. – 30.06.15 ж.	Айлар					
			1	3	6	9	12	18
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары							
Сипаттамасы	Қоңыр түсті гигроскопты ұнтақ	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Ерігіштігі	Суда және спирттік ерітінділерде ериді	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасылсары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Мөлдірлігі	Мөлдір	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Түстілігі	ВУ ₃ салыстыру ерітіндісінен артық түсті емес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Кептіру кезіндегі жоғалтылған масса	5 % артық емес	11	10	1,2	1,1	1,4	1,2	1,2
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3В. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Флаванондтар жиынтығын сандық анықтау	10 % кем емес	21,75	21,6	21,8	21,7	21,5	21,6	21,6

Кесте 21 – 3DEAR0613 сериялы экстрактың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 % Сынақтардың басталу және аяқталу мерзімдері: 30.06.2013 ж. – 30.06.15 ж.		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары							
Сипаттамасы	Қоңыр түсті гигроскопты ұнтақ	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Ерігіштігі	Суда және спирттік ерітінділерде ериді	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Мөлдірлігі	Мөлдір	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Түстілігі	ВУ ₃ салыстыру ерітіндісінен артық түсті емес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Кептіру кезіндегі жоғалтылған масса	5 % артық емес	1,8	1,7	1,5	1,6	1,4	1,5	1,4
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3B. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Флаваноидтар жиынтығын анықтау	сандық 10 % кем емес	21,01	21,4	21,2	21,3	21,0	21,2	1,0 ²

Біріншілік және екіншілік қаптамаға салынған *Artemisia rupestris* құрғақ экстрактын сақтау мерзімі кезінде стандартты жағдайда уақыт бойынша құрамының тұрақтылығымен сипатталады, ал оның сапалық және сандық сипаттамалары регламенттелген нормалардың шегінен аспайды. Препараттың қаптамасы сыртқы әсерлерден сенімді қорғайды, себебі сақтау кезіндегі микробиологиялық сипаттамалары өзгермеген және толықтай фармакопоялық талаптарға сай.

Жүргізілген зерттеулер негізінде, жасалған құрғақ субстанция түріндегі биологиялық белсенді кешен 2 жыл бойы тұрақты және жақсы физико-химиялық және биофармацевтикалық көрсеткіштерге ие деп қорытындылауға болады.

Artemisia rupestris L. құрғақ экстракты тұрақтылығын ұзақмерзімді сынау нәтижелері бойынша келесі тұжырымдар жасауға болады:

- бақылау мерзімінде (2 жыл) сапа көрсеткіштері айтарлықтай өзгеріске ұшырамаған, бұл оның 2 жыл бойы тұрақтылығын растайды;

- тәжірибеде алынған нәтижелер негізінде қайта бақылау мерзімі 2 жылды құрайды;

- субстанцияны сақтаудың ұсынылған шарттары: «25 °С-тан төмен температурада құрғақ, жарықтан қорғалған жерде сақтау керек».

Сонымен, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *Artemisia rupestris* L. сабақтарынан алынған субстанцияның тұрақтылығы зерттелді. Сақтау мерзімінде ұзақмерзімді сынақ жағдайында бақыланатын сапа параметрлерінің айтарлықтай өзгерістер байқалмады. Сапа көрсеткіштерінің тұрақтылық спецификациясына сәйкестігі сақтау мерзімін 24 ай деп белгілеуге мүмкіндік береді.

Қазіргі сатыда тұрақтылықтың ұзақмерзімді зерттемелері жалғасуда.

3.8 SWU экстрактың жедел уыттылығын және тітіркеніргіш қасиетін анықтау

Artemisia rupestris L. өсімдігінен алынған экстрактың сулы ертіндісін зертханалық тышқандарға энтералды енгізіу арқылы жедел уыттылығын және қоян көздеріне субконъюнктивальды әдісті қолдану арқылы тітіркендіргіш әсері анықталды.

Зерттелетін экстрактың жедел уыттылығын және тітіркендіргіш әсерін зерттеу Фармакологиялық Комитеттің әдістемелік нұсқаулықтарына сәйкес [102] және жаңа дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеудің жетекші әдістемесі негізіне жүргізілді [103]. Экстрактың жедел уыттылығын зерттеу тәжірибесі дені сау, бір жынысты, бір жастағы, дене салмақтары 18,0-22,0 құрайтын, 30 ақ тышқандарға жасалды. Бұл ақ тышқандар арнайы ҚазҰМУдың стандартталған виварий жағдайында өсірілген және алдын ала 14 күн карантиннен өткен. Эксперимент 5 топты құрады, әр топқа 6 жануар алынды. 1 топ салыстырмалы және 4 топ зерттелетін топтар ретінде қарастырылды. Жедел уыттылықты анықтау үшін құрғақ экстрактан 10 % сулы ертінді дайындалып, арнайы металдан жасалған зонд көмегімен

жануарлардың асқазандарына біррет енгізілді. Салыстырмалы 1 топ жануарларына 1 мл тазартылған су, ал зерттеу тобы жануарларына көлемі 1 мл аспайтын, құрамында 500, 1000, 2000 және 5000 мг/кг бар экстрактының сулы ертінділері берілді.

Тәжірибе барысында жануарлардың жалпы жағдайлары тіркелінді. Түк және тері жабындыларының түсі, әрекеттерінің белсенділігі, қимыл координациясы, ауру сезімі, дыбыс және жарықтық тітіркендіргіштерге реакциясы, тыныстың жиілік тереңдігі, жүрек соғысының ритмі, қарашық өлшемі, су ішу мен тамақтануы бақыланып отырды. Эксперимент барысында жануарларда летальды жағдайдың болмауына байланысты орташа ЛД 50 (орташа летальды доза) есептеу мүмкіндігі болмады.

Зерттеліп отырған экстрактың тітіркендіргіш әсері қоян көздеріне субконъюнктивальды әдісті қолдану арқылы анықталды. Тәжірибелік қояндар 4 топқа бөлініп, әр топқа 1 жануардан алынды. Эксперименталды қояндардың салыстырмалы оң көзінің қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына 2 тамшы тазартылған су ал зерттеуді анықтайтын сол көзінің қасаңқы қабағының шырышты қабатына өтетін аймағына зерттеліп отырған экстрактың сулы ертінділері әр дозада 500, 1000, 2000 және 5000 мг/кг дайындалған ертінділердің 2 тамшысынан тамызылды. Ертінділерді субконъюнктивальды енгізгеннен соң қояндардың көздері 15 мин, 24 сағат және 48 сағат өткен соң визуалды бақыланды. Тәжірибе соңында конъюнктиваның гиперемиясы, ісінуі және көзден жас ағу реакциялары барлық топтарда тіркелмеді. Жануарлардың жалпы жағдайлары барлық уақытта қалыпты жағыдайдан ауытқыған жоқ.

Зерттеу барысындағы эксперименталды жануарлардың жалпы көрсеткіштерде патологиялық өзгерістер байқалмады. Бірреттік енгізулер нәтижесінде зерттеліп отырған затпен улану белгілері, сонымен қатар тыныс алу, жүрек қантамыр, орталық жүйке жүйесінде өзгерістер тіркелмеді. Түк жабынымен шырышты қабат жағдайы өзгеріссіз. Жем мен суды бұрынғы қалыпта қабылдады. Барлық топтағы жануарлар белсенді болып қалды.

Зерттелген экстракты бірнеше дозада жануарларға ауыз арқылы енгізу нәтижесінде жалпытоксикалық және арнаулы өзгерістер анықталмады. Визуальды бақылау барысында конъюнктиваның тітіркену белгілері де байқалмады. Жоғарыда көрсетілген мәліметтерді сараптай отырып экстрактың жануарлар ағзасына жедел уыттылығының және шырышты қабатқа тітіркендіргіш әсерінің жоқтығын дәлелденді.

Тәжірибелік мәліметтерді қорытындылау нәтижесінде *Artemisia rupestris* L өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алынған экстракты ГОСТ 12.1.007-76 бойынша қауіптілігі V класс тобына жататын, уыттылығы мүлдем жоқ препараттар қатарына жатқызуға болады [104].

4. *Artemisia rupestris* экстракты негізінде вагинальды дәрілік қалыптың фармацевтикалық негіздемесін жасау

4.1 Суппозиториердің құрамы мен технологиясын жасау

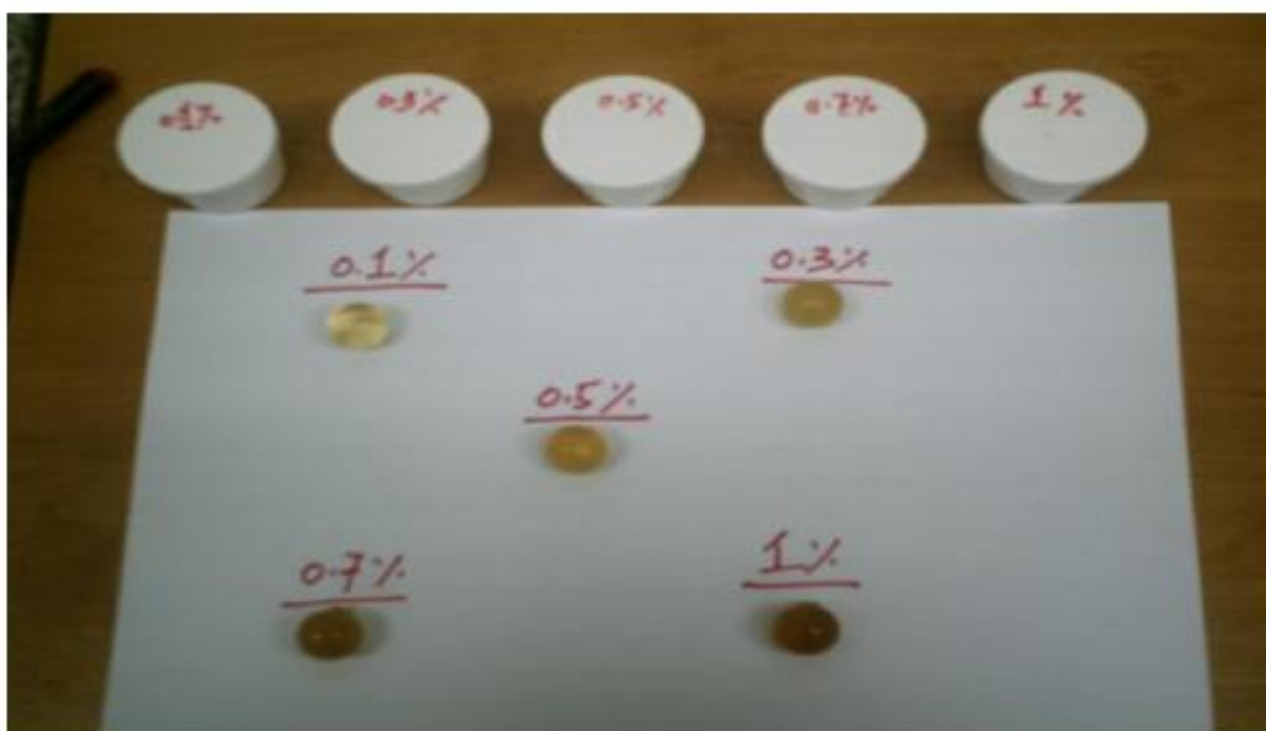
Суппозиториердің оңтайлы технологиясын құрастыруда, вагинальды суппозиториерде кеңінен қолданылатын глицерин-желатинді негізді таңдадық. глицерин-желатинді суппозиториерді жасауда кеңінен қолданылатын Starky әдісін қолдандық. Бұл әдіспен жасалған суппозиториерлердің басқалардан артықшылығы дәрілік зат суппозиторлерден біртіндеп, біркелкі босап шығатындықтан жергілікті әсері ұзаққа созылады [105-111].

Әдістеме: 25.0г консервантты суды таза стаканға құйып, оған алдын-ала өлшенген 12.5г желатин біртіндеп қосамыз және айнек таяқшамен араластырғансоң 15 минутқа қалдырамыз (Желатин суды толық сіміруі үшін). 62.5г глицеринді жаңағы дайындалған массаға біртіндеп құйып, су мөншасында жәйлап қыздырамыз (қыздыру барысында құрамындағы су белгілі мөлшерде буланады, қолданған стакандарымыздың салмағын ең басында өлшеп алу арқылы буланған су мөлшерін есептеп, толықтырып отырамыз), гомогендейміз. Құю әдісі арқылы алынған массаны металдан жасалған екі ұяшықтары бір-бірімен тығыз байланысқан қалып түзушіге құямыз. Алдымен құймас бұрын массамыз қалыпқа жабысып қалмас үшін және дайын өнімді алу кезінде бұзылулары, үгітілулері болмас үшін қалыпты вазелин майымен жұқа қабат түзе отырып сүртеміз. Металл қалыпқа құйылған суппозиториерді тоңазытқышқа салып, суппозиториер қатқан соң шығарып аламыз және металл қалыпты жәйлап ашып Х дана дайын суппозиториерді шығарып аламыз. Алынған суппозиториерлерді таза стаканға салып, су мөншасында ерітеміз. *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағынан алынған құрғақ экстрактты арнаулы ұнтақтау құрылғысында ұнтақтаймыз, ұнтақталған экстрактыдан 0,015Хг өлшеп алып жаңағы еріген негізге енгіземіз, гомогендейміз. Жоғарыдағы әдіс бойынша қалыпқа құямыз. Суппозиториерлерді қораптарға салу арнайы автоматтандырылған құрылғылардың көмегімен жүзеге асады. Бұл кезде қораптағы суппозиториерлердің саны, таңбалау, мөрдін дұрыс қойылуы (серия нөмері, сақталу мерзімі және т.б.) тексеріледі. Қораптарды жәшіктерге орамдау өнімді орамдауға арналған үстелде орындалады. Бұл сатыда жәшіктегі қораптардың саны, жазудың дұрыстығы бақыланады. Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтеді.

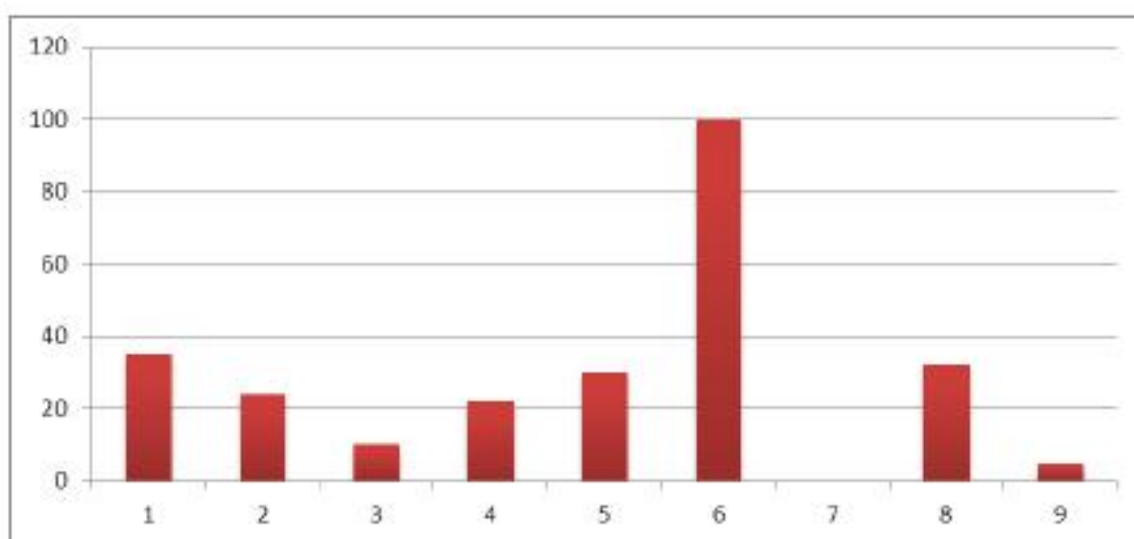
Artemisia rupestris өсімдігінің экстракты (ASWU) негізінде жасалатын суппозиториердің тиімді құрамын, яғни, асер етуші заттың тиімді дозасын анықтау үшін бес түрлі үлгі таңдап алып, алынған үлгілерге микробиологиялық зерттеулер жүргіздік.

Кесте 22 – таңдалған үлгілер:

Құрамындағы заттардың атауы	Үлгі				
	I	II	III	IV	V
Artemisia rupestris өсімдігінің экстракты	0,1%	0,3%	0,5%	0,7%	1%
Желатин	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%
Глицерин	62,5%	62,5%	62,5%	62,5%	62,5%
Консервантты су (тазартылған су-99.9%, метилпарабен-0.067%, пропилпарабен-0.033%)	24,9%	24,7%	24,5%	24,3%	24%
Бір суппозиторилердің орташа салмағы	3г (100%)	3г (100%)	3г (100%)	3г (100%)	3г (100%)



Сурет 35 – әр түрлі үлгіде дайындалған вагиналды суппозиторилер



Сурет 36 – вагиналды суппозиторилер үлгілерінің микробиологиялық зерттеу нәтижелері

- | | | | |
|----|---------------------|----|------------------------|
| 1- | 0.1% суппозиторилер | 9- | Кері салыстру үлгісі 1 |
| 2- | 0.3%суппозиторилер | | -5-flucytosine |
| 3- | 0.5%суппозиторилер | | |
| 4- | 0.7%суппозиторилер | | |
| 5- | 1.0%суппозиторилер | | |
| 6- | Оң салыстру үлгісі | | |
| 7- | Бос үлгі | | |
| 8- | Неріз | | |

Микробиологиялық зерттеу нәтижесі бойынша №3 үлгі, яғни, құрамында 0.5% экстракт (ASWU) бар суппозиториялардың *Candida albicans* саңырауқұлағына өте жақсы әсер ететіндігі белгілі болды. Мұнда, №1, №2 үлгілердің әсерінің төмен болуы құрамындағы экстракт концентрациясының жетіспеуі себебінен. Ал, №4 және №5 үлгінің әсерінің төмендігінің себебі: экстракт сумен алынғандықтан құрамындағы қант мөлшері жоғары болады. Суппозиториялардағы экстракт мөлшері артқан сайын қант құрамы көбейіп ол керісінше *Candida albicans* саңырауқұлағына қолайлы орта қалыптастырады. Зерттеу нәтижелері негізінде біз 3-ші үлгі бойынша жасалған суппозиторияларға таңдау жасадық.

Суппозиториялардың оңтайлы құрамы анықталды (1 суппозитория құрамы граммен):

Әсер етуші зат:

Artemisia rupestris өсімдігінің сабағынан алынған құрғақ экстракт (ASWU)

0,01500

Көмекші заттар:

Желатин

0,37500

Глицерин

1,87500

Метилпарабен

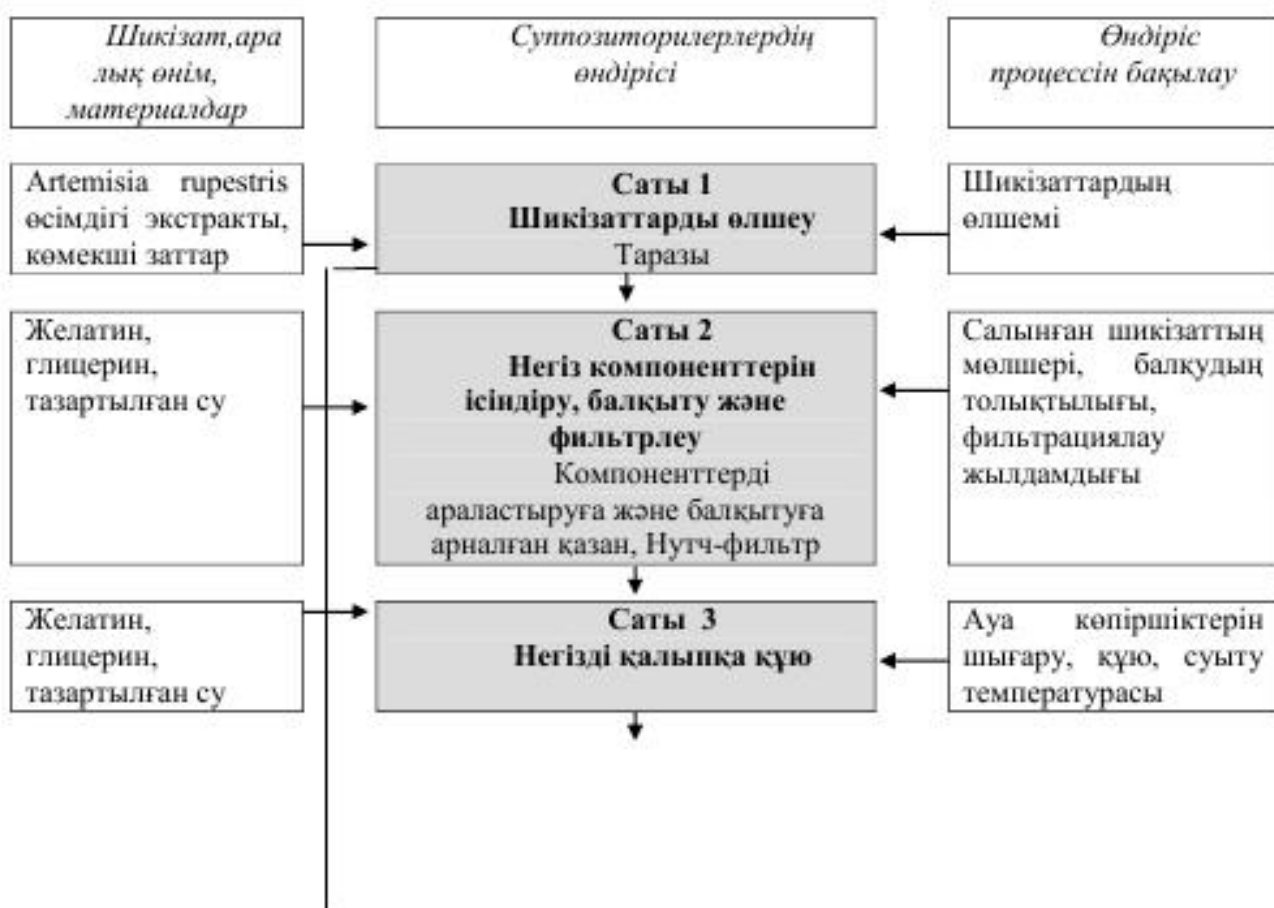
0,00049

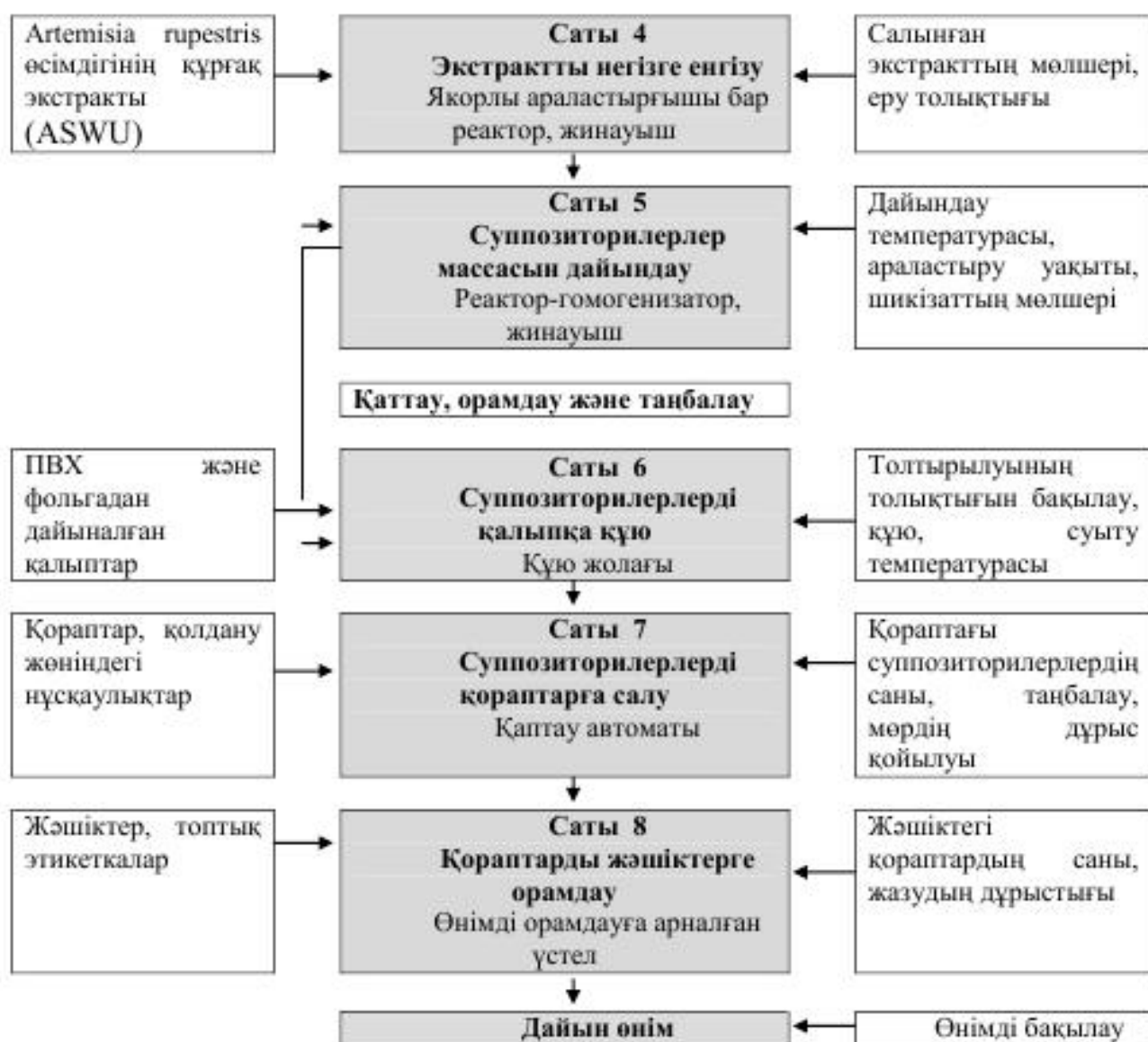
Пропилпарабен

0,00024

Тазартылған су

0,73427





Сурет 37 – вагиналды суппозиториялар алудың лабораториялық технологиялық схемасы

Саты 1. Шикізатты, көмекші заттар мен материалдарды дайындау (өлшеу, елеу) Шикізаттарды, көмекші заттар мен материалдарды дайындау сатысында әсер етуші заттарды, көмекші заттарды, қолданылуы бойынша нұсқаулықтарды, қораптар мен жапсырмаларды осы аталған шикізаттар мен материалдарға арналған АНҚ талаптарына сәйкестігіне бақыланады.

Шикізаттың ұсақталуы мен елеу сапасына (бөлшектер өлшемі мен механикалық қоспалардың болмауы), концентраттарды дайындау үрдісіне аса қатаң бақылау жүргізіледі.

Саты 2. Негіз компоненттерін ісіндіру, балқыту және филтрлеу сатысы. Салынған шикізаттың мөлшері, балқудың толықтылығы, филтрациялау жылдамдығы қатаң бақыланады.

Саты 3. Негізді қалыпқа құю. Бұл сатыда компоненттерді балқыту үрдісіне (реакторға салынатын ингредиенттер массасы, температуралық режим, араластыру ұзақтығы мен фильтрлеу) бақыланады.

Саты 4. Экстрактты негізге енгізу сатысы. Экстрактарды негізге енгізу сатысында қалыпқа құйылған негізді ерітіп оған жақсылап ұнтақталған құрғақ экстрактты алдын ала есептелген өлшем бойынша қосамыз. әсер етуші заттардың біркелкі таралуы мен біртекті консистенция алғанша үздіксіз араластырамыз. Салынған экстракттың мөлшері, еру толықтығын бақылаймыз.

Саты 5. Суппозиторийлерлер массасын дайындау сатысы. Алынған концентратты үздіксіз араластырамыз, температурасын, араластыру уақытын, шикізаттың мөлшерін бақылаймыз.

Саты 6. Құю әдісі арқылы алынған массаны металдан жасалған екі ұяшықтары бір-бірімен тығыз байланысқан қалып түзушіге құямыз. Құймас бұрын массамыз қалыпқа жабысып қалмас үшін және дайын өнімді алу кезінде бұзылулары, үгітілулері болмас үшін қалыпты вазелин майымен жұқа қабат түзе отырып сүртеміз. Толтырылған қалыптағы ауаны кетіру үшін оны сәл шайқайды.

Саты 7. Суппозиторийлерді қораптарға салу арнайы автоматтандырылған құрылғылардың көмегімен жүзеге асады. Бұл кезде қораптағы суппозиторийлердің саны, таңбалау, мөрдің дұрыс қойылуы (серия нөмері, сақталу мерзімі және т.б.) тексеріледі.

Саты 8. Қораптарды жәшіктерге орамдау өнімді орамдауға арналған үстелде орындалады. Бұл сатыда жәшіктегі қораптардың саны, жазудың дұрыстығы бақыланады.

Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтеді.

4.2 Алынған вагинальды суппозиторияларды стандарттау

ASWU экстракты негізінде жасалған вагинальды суппозиториялардың сапалық бағалауы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес жүргізілді.

Кесте 23 – вагинальды суппозиторияларды стандарттау

<i>Көрсеткіштер</i>	<i>Ауытқу нормалары</i>	<i>Зерттеу әдістері</i>
1	2	3
Сипаттамасы	қоңырдан сары түске дейінгі шар тәрізді суппозиториялар.	Сынау әдісі визуалды, ҚР МФ I, т. 2.2.2 талаптарына сай болуы тиіс.
Идентификация: Флавоноидтар	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	Сапалық реакция
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозитория массасының $\pm 5\%$ аспауы керек.	ҚР МФ I, .2, б.152
Балқу температурасы	37°C артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.2
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.22
Суппозиториялардың әсер етуші заттардың біркелкілігін	Суппозиториялардың біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыланады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.	ҚР МФ I т. (2.9.6, В тесті)

Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100 аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар (суммарлы), 10 энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар рұқсат етіледі. <i>Pseudomonas aureginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болуы рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау Жалпы флавоноидтар	Құрғақ затқа санағанда 0.05% аз емес	Спектрофотометрия ҚР, МФ I, т.1, 2.2.25
Қатталуы	МемСТ 17798-90 сәйкес қатталады	УНҚ сәйкес
Таңбалануы	Сыртқы қорабында Қазақ, Орыс және латын тілінде атауы, өндірістің мекен жайы, тауарлық белгісі, салмағы, қолдану түрі, сақтау шаралары, тіркелген нөмері, серия нөмері ТШ 9198-015-57345339-05 сәйкес көрсетіледі	ҚР МФ I том.
Тасымалдау	Мемлекеттік стандарт 17768-90Е талаптары бойынша	МемСТ 17768-90Е
Сақтау	+25 °С аспайтын температурада, құрғақ, салқын орында сақталады.	ҚР МФ I том.
Негізгі фармакологиялық әсері	Саңырауқұлаққа, қабынуға қарсы және антиоксидантты қасиеті бар	АНҚ сәйкес

Суппозиторилердің орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау. Суппозиторилердің орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау МС 210S аналитикалық тарзысында (Sartorius, Германия) фармакопоялық әдісті ҚР МФ I, 1 т., (2.9.6) қолдану арқылы анықталды.

Суппозиторийлердің және олардың негіздерінің балқу температурасын ашық капиллярлық әдіс бойынша ҚР МФ I, 1т. (2.2.15) анықтадық. Суппозиторилердің балқу температурасы 37°C аспайды.

Суппозиторилердің әсер етуші заттардың біркелкілігін фармакопоялық әдіс бойынша ҚР МФ 1т. (2.9.6, В тесті) анықтадық. Суппозиторилердің біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақылады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.

Толық деформациялану уақытын ҚР МФ I, т. 1, (2.9.2) фармакопоялық әдіс бойынша анықтадық. Толық деформациялану уақыты 15 мин аспайды.

Сапалық талдау әдістері. Флавоноидтарға тән сапалық реакция. Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).

Сандық анықтау. Спектрофотометрия әдісі арқылы жүргізіледі (ҚР МФ I том, 2.2.25). Флавоноидтардың жалпы сандық мөлшерін кверцетинге есептеу келесідей жолмен жүзеге асты.

1 г экстракты сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбаға салып, 70 % этил спиртімен белгіге дейін жеткіземіз; колбаның ішіндегісін жақсылап араластырамыз (А ерітіндісі).

1 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға құйып, 1 мл 3 % алюминий хлоридінің 95 % этил спиртіндегі ерітіндісін қосамыз, ерітіндінің көлемін 95 % этил спиртімен белгіге дейін жеткіземіз (зерттелетін Б ерітіндісі).

Салыстыру ерітіндісі ретінде 1 мл А ерітіндісін сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбада 95 % этил спиртімен белгіге дейін жеткізілген ерітінді қолданылады (Б салыстыру ерітіндісі).

Қатар рутиннің стандартты Б ерітіндісінің оптикалық тығыздығын өлшейді. Салыстыру ерітіндісі ретінде Б ерітіндісі, яғни рутиннің алюминий хлориді қосылмаған ерітіндісі қолданылады.

40 мин уақыттан кейін 412 нм толқын ұзындығында Varian Cary 50 спектрофотометрінде барлық ерітінділердің оптикалық тығыздықтарын өлшейді.

Флавоноидтардың жалпы мөлшерін рутинге (X) пайызбен келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100}{D_0 \cdot V_n \cdot 50 \cdot 1 \cdot 25}, \text{ мұндағы:}$$

D – зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

D₀ – СУ кверцетин ерітіндісінің оптикалық тығыздығы;

m₀ – СУ кверцетин салмағы;

V_n – экстракт көлемі

ASWU экстрактың құрамындағы флавоноидтың жалпы сандық мөлшері 21.2%-ке тең.

ASWU экстрактың сапасына бағалау ҚР МФ экстракттар талаптарына сай келді.

Дәрілік қалыптан — суппозиториелерден әсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығы мен толықтығын анықтау – Кривчинский бойынша тепе – теңдік диализ әдіспен С-100 маркалы целлофаннан жасалған жартылай өткізгіш мембрана арқылы $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ жүргізілді. Зерттеуді жүргізу үшін 1 суппозитори аталған сыйымдылыққа салынды. Аликвотаны 50,0 мл өлшеуіш колбаға салып, көлемді 95% этил спиртімен жеткізіп, араластырып, қағаз фильтрмен фильтрледік.

Әсер етуші заттардың концентрациясын анықтау үшін диализаттан градуирленген пипетка арқылы сынамалар алынды, орнына 95% этил спирті эксперимент басталардан 30,60,90,120,150,180,210 және 240 мин бұрын күйылды.

Зерттелетін сұйықтықтың оптикалық тығыздығын Cary 50 Scan спектрофотометрінде 10 мм қалыңдықтағы кюветда 268 нм толқын ұзындығында, салыстырмалы ерітінді қатысында зерттедік.

4.3 Алынған препараттың тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау

Кесте 24 – IDEAR1013 сериялы вагинальды суппозиторийлердің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 %		Айлар						
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары	1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	қоңырдан сары түске дейінгі шар тәріздісуппозиторийлер.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация: Флавоноидтар	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Суппозиторийлердің әсер етуші заттардың біркелкілігін	Суппозиторийлердің біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыланады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторий массасының ± 5% аспауы керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.7	35.9	35.6	35.8	35.9	35.7	35.9
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.5	7.8	7.9	7.8	7.7	7.9	7.6
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3B. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Сандық анықтау Флавоноидтар	0.05% аз емес	0.05%	0.07%	0.05%	0.06%	0.07%	0.08%	0.05%

Кесте 25– 2DEAR1013 сериялы вагинальды суппозиториялардың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 %		Айлар						
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары	1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	қоңырдан сары түске дейінгі шар тәрізді суппозиториялар.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация: Флавоноидтар	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Суппозиториялардың әсер етуші заттардың біркелкілігін	Суппозиториялардың біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыланады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозитория массасының ± 5% аспауы керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.7	35.8	35.7	35.6	35.9	35.8	35.9
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.5	7.8	7.6	7.8	7.9	7.9	7.5
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3B. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Сандық анықтау Флавоноидтар	0.05% аз емес	0.08%	0.07%	0.05%	0.06%	0.07%	0.08%	0.06%

Кесте 26 – 3DEAR1013 сериялы вагинальды суппозиторийлердің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Сақтау шарттарына қойылатын талаптар: t=25±2 °C, RH=60±5 %		Айлар						
Сапа параметрлері	Регламенттелетін нормалары	1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	қоңырдан сары түске дейінгі шар тәрізді суппозиторийлер.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Идентификация: Флавоноидтар	Сыналатын ерітіндіге 3 мл 95 % этанолдағы 2 % алюминий хлориді ерітіндісін қосқанда жасыл-сары түске боялады (флавоноидтар).	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Суппозиторийлердің әсер етуші заттардың біркелкілігін	Суппозиторийлердің біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыланады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторий массасының ± 5% аспауы керек.	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.8	35.9	35.7	35.8	35.9	35.7	35.6
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.8	7.8	7.9	7.7	7.6	7.9	7.5
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4 талаптарына сай болуы керек, категория 3В. 1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 саңырауқұлаққа дейін, 100 энтеробактерияға дейін және басқа кейбір граммтеріс бактерияларға рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , в 10 г – <i>Salmonella</i> болмауы керек.	төзімді						төзімді
Сандық анықтау Флавоноидтар	0.05% аз емес	0.07%	0.06%	0.05%	0.08%	0.07%	0.05%	0.06%

ҚОРТЫНДЫ

Artemisia rupestris L. өсімдігін зерттеу және бұл өсімдіктен экстракттар алу. Алынған экстракттардың биологиялық белсенділігін анықтау. Биологиялық белсенділігі жоғары экстракт негізінде жаңа фитопрепарат суппозиторилердің тиімді құрамы мен оңтайлы технологиясын негіздеу мақсатын негізге ала отырып жасалған ғылыми жұмыстарымыздың қортындысы.

- *Artemisia rupestris* L. өсімдігі. *Artemisia rupestris* L. өсімдігі 2012 жылдың тамыз айында (гүлденетін мезгіл) Шығыс Қазақстан облысы Алтай таулы аймағынан жиналып, ҚХР, ШҰАР азықтүлік пен дәрі-дәрмектерді тексеру орталығында идентификацияланды. Тіркеу нөмірі № 2013S0029 (анықтама).

- *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағынан және гүлі мен жапырағының қоспасынан жеке-жеке үш түрлі экстракт алу әдісімен, атап айтқанда, ультрадыбысты экстракциялау әдісі, микротолқынды экстракциялау әдісі және дәстүрлі айдау әдісі арқылы, экстрагент ретінде тазартылған су мен 80% метанолды пайдаланып алынған құрғақ экстракттардың алыну әдістері баяндалып, экстракциялау уақыты және экстракт шығымы салыстырылды. Сонымен бірге экстракттардың биологиялық белсенділіктерін сынау (invitro) нәтижелері салыстырылып талқыланды. Нәтижесінде, *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алған құрғақ экстракты фитопрепарат жасаудың потенциалды субстанциясы ретінде таңдадық. Сондай-ақ, аталмыш экстракты алудың өндірістік технологиялық сызбасы құрастырылды.

- *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алған құрғақ экстрактың сапасын бағаланып, тұрақтылығы және сақталу мерзімі анықталды. Кемінде 2 жыл сақтау мерзімі болатындығы анықталды.

- *Artemisia rupestris* өсімдігінің сабағынан, экстрагент ретінде тазартылған суды пайдаланып, ультрадыбысты экстракциялау әдісімен алған құрғақ экстрактқа клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілді. Нәтижесінде, ГОСТ 12.1.007-76 бойынша қауіптілігі V класс тобына жататын, уыттылығы мүлдем жоқ препараттар қатарына жатқызуға болатындығы анықталды.

- Алынған құрғақ экстракт негізінде жаңа фитопрепарат суппозиторилердің тиімді құрамы мен оңтайлы технологиясы құрастырылды.

- суппозиторилердің сапасы бағаланды. Тұрақтылығы және сақталу мерзімі анықталды.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Мищенко А.А., Мельникова Н.В. Разработка и исследование новых фитотерапевтических препаратов с маслом чабреца для лечения вагинальных заболеваний у женщин// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация – 2014.– Т. 25. – № 4. – С. 175.
- 2 Сергеев Ю.В., Романовская Т.А., Сергеев А.Ю. Местная терапия вульвовагинального кандидоза// Венерология. – №3. – 2002. – С. 103-105.
- 3 Муслимова С.З. Дифференциальная диагностика и оптимизация лечения нетрансмиссионных инфекций влагалища и вульвы.// док.дис. – Москва – 2008. – С. 142.
- 4 Левончук Е. А. Вульвовагинальный кандидоз// Рецепт. – Минск – 2006. – № 3. – С. 54-56.
- 5 Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему// Русский медицинский журнал – 2011. – Т. 19. – № 1. – С. 64-67.
- 6 Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., Меджидова М.К. Основные принципы терапии вульвовагинального кандидоза// Русский медицинский журнал – 2011. – Т. 19. – № 20. – С. 1253-1256.
- 7 Ермакова Н.П. Новые подходы к лечению острого вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста// Мать и дитя в Кузбассе – 2008. – № 1. – С. 23-28.
- 8 Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам// Медицинская микология – Москва – 2001. – С. 11-14.
- 9 Карась И.Ю., Гришакова В.А., Равинг Л.С., Карась Д.В., Красильникова К.С. Вагинальный кандидоз – медико-социальные, психологические и этиологические аспекты// Мать и дитя в Кузбассе – 2006. – № 2. – С. 32-34.
- 10 Занько С.Н. Вагинальный кандидоз// Охрана материнства и детства. – 2009. – № 2 (14). – С. 64-71.
- 11 Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез// Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 99-106.
- 12 Евсеев А.А. Современные принципы диагностики и лечения вагинального кандидоза// Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2. – С. 20-25.
- 13 Евсеев А.А. Современные принципы диагностики и лечения вагинального кандидоза// Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2. – С. 20-25.
- 14 Романовская Т.А. Вагинальный кандидоз: современная практика и вопросы стандартизации местной терапии// Иммунопатология,

- аллергология, инфектология. – 2004. – № 1. – С. 82-86.
- 15 Мусаева С.Э. Разработка некоторых вагинальных форм на основе сухого экстракта солодки с антигерпетическим действием// Проблемы фармацевтической науки и практики. – 2013. – С. 173.
- 16 Панкрушева Т.А., Зубова С.Н., Медведева О.А., Нестерова А.В., Козорез Ю.А. Суппозитории для лечения бактериального вагинита// Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 249-253.
- 17 Ерофеева Л.Н. и др. Разработка и исследование суппозиториев// Университетская наука: теория, практика, инновации. – 2008. – С. 60.
- 18 Бондарчук Р.А. Фармакогностическое исследование хвоща лесного как перспективного источника// автореферат Самара. – 2013 – С. 3.
- 19 Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Науменко Е.Н., Кричковская Л.В. Разработка и исследование состава основы для создания суппозиториев с микробиологическим каротином и эфирными маслами// Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII. – № 1. – С. 128-129.
- 20 Horak P. Vulvovaginalní kandidoza, farmakoterapie a prevence// Prakticke lekarenství. – 2011. – С. 80-84.
- 21 Левончук Е. А. Вульвовагинальный кандидоз// Рецепт. – Минск – 2006. – № 3. – С. 54-56.
- 22 Кыдырбай
улы М.Н., Абдыкадырова М. К., Жетерова С. К. Маркетинговый анализ противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке Казахстана //Инновации в науке. - 2015. - №. 45.
- 23 Батай
Зейнекабылұлы, Синыцзян дәрі шөптері. ШҰАР ғылым-техника, денсаулықсақтау баспасы 2006-жыл,173-174 беттер.
- 24 Xiao wei, Sirafil Aibai. Progresses in the research of Artemisia rupestris L // China National Pharmaceutical journal, 2008. 07-0061-06. 61-66.
- 25 Tutin.T.G., Heywood., Burgess.N.A., et al // Flora Europea. The University Press. Cambridge.1976.
- 26 Флора Казахстана. Алматы. 1966.Т. 9, 98бет.
- 27 Y. Liu, D. Yu. Studies on the chemical constituents of Artemisia rupestris L. Acta Pharmacol. Sin. 1985, 20, 514.
- 28 W. Song, T. Ji, Y. Si, Y. Su. Studies on chemical constituents in herb from Artemisia rupestris. China J. Chin. Mater. Med. 2006, 31,1790.
- 29 T. Ji, J. Yang, W. Song, A. Wang, Y. Su, L. Yuan. Studies on chemical constituents of Artemisia rupestris (II). China J. Chin. Mater. Med. 2007, 32, 1187.
- 30 Y. Wang, T. Aximu, N. Du. Studies on the chemical constituents of the Artemisia rupestris L. in Xinjiang. J. Xinjiang Med. Univ. 2004, 27, 361.
- 31 Z. Su, H. Wu, F. He, U. Slukhan, A. H. Akber. New guaipyridine sesquiterpene alkaloids from Artemisia rupestris L. Helv. Chim. Acta 2010, 93, 33.
- 32 Z. Su, H. Wu, Y. Yang, A. H. Akber, U. Slukhan, S. Aripova. Preparative

- isolation of guaipyridine sesquiterpene alkaloid from *Artemisia rupestris* L. flowers using high-speed counter-current chromatography. *J. Sep. Sci.* 2008, 31, 2161.
- 33 H. A. Aisa, Y. Zhao, C. He. A 2-phenoxychromone from *Artemisia rupestris*. *Chem. Nat. Compd.* 2006, 42, 16.
- 34 Y. Zhao, Z. Su, H. A. Aisa. 2-Phenoxychromone flavonoid glycoside from *Artemisia rupestris*. *Chem. Nat. Compd.* 2009, 45, 24.
- 35 J. Yang, T. Ji, W. Song, A. Wang, Y. Su. Chemical constituents from herb of *Artemisia rupestris*. *Chin. Tradit. Herbal Drugs* 2008, 39, 1125.
- 36 Нөкербек Ш., Қызайбек М., Кияшев Д.К., Дәстүрлі Қазақ Халық Медицинасы// Фармация факультеті ұйымдастырған «Білым үрдісінде интеграциясы» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияның тезис материалдары. Алматы, 2012. 41-42 беттер.
- 37 Нөкербек Ш. Traditional Kazakh Medicine and *Artemisia Rupestris* L.// Фармация және стоматологияның басымдықтары – теориядан тәжірибеге атты II ғылыми-тәжірибелік халықаралық конференцияның материалдар жинағы. Алматы, 2013. 37-38 беттер
- 38 Уаң Рын, Қазақ дәрігерлік шежіресі. ШҰАР ғылым-техника баспасы. 2008. Т №1. 26-27 беттер.
- 39 De-quan Yu. Recent results on structural chemistry of new natural products from Chinese herbal medicine // *Pure and Appl. Chem.* 1998. Vol. 70, No. 2, pp. 431-434.
- 40 J.P. Yong, H. A. Aisa. synthesis of rupestonic acid amide derivatives and their *in vitro* activity against type a3 and b flu virus and herpes simplex i and ii // *Chemistry of Natural Compounds*, 2008. 44, No. 3.
- 41 Fei He, Alfarius Eko Nugroho, Chin Piow Wong et al. *Rupestines F—M, New Guaipyridine Sesquiterpene Alkaloids from Artemisia rupestris* // *Chem. Pharm. Bull.* 2012.60(2)213- 218.
- 42 Editorial committee of the Chinese Academy of Sciences, in “Flora of China (Zhongguo Zhiwu Zhi)”. Science Press, Beijing. 1989. 76(2).17-18.
- 43 Dai X, Fan W, Fan X, Guo X. Traditional Chinese medicinal composition useful in medicinal preparation for treating cold and inhibiting bacteria, comprises gypsum, *Artemisia rupestris*, honeysuckle, rhizoma anemarrhenae, mint, folium Isatidis and licorice // Xingjiang Huashidan Pharm Co Ltd (XING-Non-standard) Derwent Primary Accession Number: 2012-C91754 [33]
- 44 Jiang yu Zhao , Haji Akber Aisa. Synthesis and anti-influenza activity of aminoalkyl rupestonates // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2012. 22. 2321-2325.
- 45 Jian-ping Yong and Haji Akber Aisa. Chemical Modification of Rupestonic Acid and Preliminarily In Vitro Antiviral Activity Against Influenza A3 and B Viruses // *Bull. Korean Chem.* 2011. 32, 104.
- 46 Zhengyi Gu, Jinhua He, Xi Yang and Xianyi Sha. Quantitative determination of rupestonic acid in rat plasma by high-performance liquid chromatography-tandem

- mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study // *Biomed. Chromatogr.* 2013; 27: 563-567
- 47 Wei X, Aibai S, Li ZJ. Study on the anti-inflammatory effect of the extract of *Artemisia rupestris* L // *Lishizhen medicine and material medica research.* 2008. 19, 2836- 2838.
 - 48 Dai X, Fan W, Fan X, Guo X. Traditional Chinese medicinal composition useful in medicinal preparation for treating cold and inhibiting bacteria, comprises gypsum, *Artemisia rupestris*, honeysuckle, rhizoma anemarrhenae, mint, folium Isatidis and licorice // Xingjiang Huashidan Pharm Co Ltd (XING-Non-standard) Derwent Primary Accession Number: 2012-C91754 [33]
 - 49 Bai J. Wiping agent drug, e.g. used for treating traumatic injuries, includes *Artemisia rupestris*, semen allii tuberosi, radix aconiti agrestis, Fallopiia aubertii, Paris polyphylla, sappanwood // BAI J(BAIJ-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2011-K54100 [41].
 - 50 Yu B, Zhao J. Medicinal composition e.g. used for resisting influenza virus, improving blood circulation, relieving heat and pain, resisting bacteria and diminishing inflammation, comprises *Artemisia rupestris*, *Artemisia annua* and licorice // YU B(YUBB-Individual)ZHAO J (ZHAO-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2010-M88842 [32].
 - 51 Zhao Q. Traditional Chinese medicine useful for treating tumor and clearing away heat and pathogen, contains *Salvia chinensis*, *Artemisia rupestris*, dandelion, oriental wormwood, and *Commelina paludosa* // ZHAO Q(ZHAO-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2011-B47763 [36].
 - 52 Jing L, Lei H, Li N. Use of *Artemisia rupestris* as ingredient in cleaning liquor, e.g. sanitizer // Urumchi Yizhihao Bio Technology Co Ltd (URUM-Non-standard) Derwent Primary Accession Number: 2011-G59069 [04].
 - 53 Yan C. Liniment useful for treating swelling, and relieving pain, comprises *Polygonum cynanchoides*, radix aconiti, *Artemisia rupestris* and *Dactylicapnos* // YAN C(YANC-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2011-P74652 [82].
 - 54 Xu X, Fan Y, Liu X, Chao Q, Fang M. Composition useful for preventing and/or treating diabetes, prepared by pulverizing Xinjiang *Artemisia rupestris*, extracting residue, centrifuging extract, eluting ethyl acetate portion with ethanol solution, and condensing eluent // UNIV XINJIANG (UYXI-Non-standard) Derwent Primary Accession Number: 2011-M13046 [41].
 - 55 Chen B, Liu L, Qu P, Tie R, Yu J, Zhang X, Zhao Y. External ointment used for treating burns and scalds comprises cactus, *Artemisia rupestris* extract, and badger fat // ZHANG X (ZHAN-Individual) YU J(YUJJ-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2010-G56321 [71]
 - 56 Bahaerguli M. *Artemisia rupestris* tea useful for preventing stomach ulcer and reducing stomach pain, contains *Artemisia rupestris* and supplementary material comprising fuzhuan tea, rose and corn mint // BAHHAERGULI M(BAHA-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2008-L32344

- 74 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. - 176 бет.
- 75 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. - 213 бет.
- 76 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 168 бет.
- 77 Нөкербек Ш., Қызайбекұлы М., Кияшев Д.К., Келимханова С.Е., Шүкірбекова А. Б. Қазақ дәстүрлі емшілігінде қолданылатын киелі ермен (*Artemisia rupestris*) өсімдігі жер үсті бөлігінің макро-микроскопиялық ерекшелігі// Астана медициналық журналы. 2013 . 4 (78), 170-175 беттер
- 78 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 1 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2008.
- 79 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 2 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009.
- 80 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы. 3 т. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014.
- 81 Келимханова С.Е., Сатаева Л.Г., Баелова А.Е., Буранбаева К.Д. Дәрілік өсімдік шикізаты мен фитопрепараттар сапасына қойылатын фармакопеялық талаптарға шолу // ҚазҰМУ Хабаршысы. 2012. №2. 350-352.
- 82 Нөкербек Ш., Улрих Р., Сакипова З.Б., Кияшев Д.К. *Artemisia Rupestris* экстрактін дайындау және оның кейбір қасиеттерін анықтау// С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Хабаршысы. Алматы, №5(3) 2013. 130-132 беттер.
- 83 Нөкербек Ш., Сакипова З.Б., Роберт Ульрих. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан әр түрлі әдістермен экстракт алу// С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ХАБАРШЫСЫ. Алматы, №5, 2014. 138-140 беттер
- 84 Нөкербек Ш., Сакипова З.Б., Роберт Ульрих., Қожанова Қ. Қ. *Artemisia rupestris* өсімдік шикізатының сабағынан ультрадыбысты экстракциялау әдісімен экстракт алу технологиясы // С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Хабаршысы. Алматы, №5, 2014. 140-142 беттер
- 85 Сакипова З.Б., Нөкербек Ш., Қожанова Қ.Қ., Ибрагимова Л.Н., Ибадуллаева Г.С., Ахелова А.Л. *Artemisia rupestris* өсімдігінен алынған құрғақ экстракттарға салыстрмалы талдау жасау// Медицина. Международный профессиональный журнал / Алматы, 2015, №10 /160, - С.116-121. (ISSN 1728-452X).
- 86 А.А. Александров. Мониторинг процессов и качества ЛС в соответствии с GMP: Промышленное обозрение, №6 (17) - 2009.
- 87 Bahaerguli M. *Artemisia rupestris* tea useful for preventing stomach ulcer and reducing stomach pain, contains *Artemisia rupestris* and supplementary material comprising fuzhuan tea, rose and corn mint // BAHAEERGULI M(BAHA-Individual) Derwent Primary Accession Number: 2008-L32344

[36]

- 88 Zhen Su, Han Kui Wu, Yi Yang, et al. Preparative isolation of guaipyridine sesquiterpene alkaloid from *Artemisia rupestris* L. flowers using high-speed counter-current chromatography // *J. Sep. Sci.* 2008. 31, 2161 -2166.
- 89 Zhi-Yong Xie, Ting-Ting Lin, Mei-Cun Yao, Jin-Zhi Wan, and Sheng Yin. Unusual Guaiane Sesquiterpenoids from *Artemisia rupestris* // *Helvetica Chimica Acta.* 2013. 96.1182
- 90 Shamshabanu Nokerbek^{1*}, Murat Kizaibek², Zuriyadda Sakipova¹, and Milan Zhemlichka³. Antioxidant Activity of dry Extract from *Artemisia rupestris* L. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2015, No6(5), 1600-1605.
- 91 Nokerbek Sh., Neyerzchlebova M., Cakipova Z.B., Kiyashev D.K. // Antibacterial activity of different extracts of *Artemisia Rupestris* L. *С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ХАБАРИШЫСЫ.* Алматы, №5(3) 2013. 128-130 беттер
- 92 Nokerbek Sh, Sakipova Z.B. Antibacterial activity of metanol extracts of *Artemisia Rupestris* L. // конференция жинағында, Ташкент. 2015. 413-414 б.
- 93 Nokerbek Sh. Antifungal activity of ultrasound extracts from *Artemisia rupestris* L. // *The 8th Shanghai international conference on Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine.* 2015. Shanghai. Conference handbook. pp.109.
- 94 Dongyu Gu, Yi Yang, Rahima Abdulla and Haji Akber Aisa. Characterization and identification of chemical compositions in the extract of *Artemisia rupestris* L. by liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2012.26, 83-100.
- 95 ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003.
- 96 Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. *Фарматека.* 2000. №2. С. 25-33.
- 97 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // *Фармация Казахстана.* - 2006.- №5.- С.31-34.
- 98 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.1. - Алматы: Издательский дом «Жибек молы», 2008.
- 99 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.2. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009.
- 100 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.3. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014.
- 101 Тулегенова А.У. Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и периода переконтроля лекарственных средств (методические рекомендации). - Астана, 2008. - 116 с.
- 102 Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н., Чуканова Г.Н.

- Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологически активных веществ. Методич. - Алматы, 2000.- 30 бет.
- 103 Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Медицина. – М.: 2005. – с. 364-392.
- 104 М.К. Амиркулова, Ш. Нөкербек, З.Б. Сакипова. Artemisia rupestris өсімiгiнен алынған экстрактының жедел уыттылығын және тітіркендіргіш әсерін анықтау.// Фармация Казакстана.2015. №11. 36-38.
- 105 Нөкербек ш., Сакипова з.б., Досжанова б.а., Қызайбек м. Artemisia rupestris өсімдігінің экстракты негізінде суппозиторийлердің құрамы мен технологиясын негіздеу // ҚазҰМУ Хабаршысы. 2015. №3. 254-257.
- 106 Кожанова К.К. Табиғи негіздегі алынған суппозиторийлердің құрамы мен өндірістік технологиясы// Материалы III съезда врачей и провизоров РК. – Астана. – 2007. – С. 125-127.
- 107 Тенцова А.И., Баранова Н.К. Суппозитории// М.: ММА им. И.М. Сеченова. – 1991. – С. 49.
- 108 Тулегенова А.У., Пучкина Л.Н., Жусупова Г.Е. Суппозитории: общая характеристика, оценка качества и перспективность// Фармация Казахстана. – 2007. – № 2. – С. 14-17.
- 109 Қожанова Қ.Қ., Келімханова С.Е Вульвовагинальды кандидоз ауруында қолданылатын суппозиторийлердің рационалды құрамы мен оптимальды технологиясын негіздеу// Научно-практический журнал “Вестник КазНМУ”. – 2014. – № 5. – С. 115-118.
- 110 Марченко Л.Г., Русак А.В., Смехова И.Е. Технология мягких лекарственных форм// СПб.: СпецЛит. – 2004. – С. 174.
- 111 Гризодуб А.И., Зволинская Н.Н., Архипова Н.Н., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Доценко Т.Н. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных веществ в разных лабораториях// Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 20-34.

<input checked="" type="checkbox"/>	написание патента в виде:	6	2	<input checked="" type="checkbox"/>	заявление является работником или иным образом установлен в 2 ст. 10 Закона
<input checked="" type="checkbox"/>	формулы патента в виде:	1	2	<input type="checkbox"/>	перуступка права собственности на его изобретение
<input type="checkbox"/>	чертежи и иные материалы			<input type="checkbox"/>	перуступка права авторства или иного интеллектуального
<input checked="" type="checkbox"/>	реферат	1	2	<input type="checkbox"/>	перуступка права собственности
<input type="checkbox"/>	документ об оплате патента заявки			<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	документ, подтверждающий наличие оснований для увеличения размера патента				
<input type="checkbox"/>	патент (архивный) дубликат (при историческом консервировании привлекать)				
<input type="checkbox"/>	документ заявки на международном языке				
<input type="checkbox"/>	достоверность, удостоверяющая возможность изобретения изобретения или предоставления				
<input type="checkbox"/>	другой документ (заявка)				



Ж: формулы чертежей, предложенной для публикации с формулой (рефератом)		
(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес, местонахождение, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОНС ST.3, если он установлен	Подпись(ы) автор(ов) заявки (или ином автор(ов), перуступившего(их) право на подачу заявки на патентное изобретение)
Сакштаева Журданна Бектемировна	050051, г. Алматы, Саяхан 3, п. 12, кв. 16	<i>[Signature]</i>
Ножбергис Шамшибай	050000, г. Алматы, мкр. Кокшайнар, ул. Ахштык, п. 329/5	<i>[Signature]</i>
Нуртенова Далия Николаевна	050062, г. Алматы, мкр. 2, п. 11, кв. 25	<i>[Signature]</i>
Катайбек Мурат	Китай	<i>[Signature]</i>

Я (мы) _____ (Ф.И.О.)
 прошу (просим) не упоминать мое(и) (нас) как автор(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение (изобретения).
 Подпись(ы) автор(ов):

Подпись: _____
 Ректор, д.м.н., профессор
 Подпись(ы) заявителя(ов) (или изобретателя) автор(ами), (при подписании не только юридическим, или юрлицом, руководителем структурного подразделения)

А.А. Асанов



<input type="checkbox"/>	оригиналы и дубликаты			представления документов
<input checked="" type="checkbox"/>	инвентарь полостей модели	6	А	<input checked="" type="checkbox"/> заявитель является работником и действует на условиях 2 ст. 30 Закона
<input checked="" type="checkbox"/>	формулы полости модели	1	В	<input type="checkbox"/> переуступка права собственности или его приобретение
<input type="checkbox"/>	чертежи и иные материалы			<input type="checkbox"/> переуступка права авторства или его приобретение
<input checked="" type="checkbox"/>	реферат	2	2	<input type="checkbox"/> право исключительности
<input type="checkbox"/>	документ об оплате выдачи заявки			
<input type="checkbox"/>	документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера платы			
<input type="checkbox"/>	копия(и) черновой(ых) заявки(ок) (при обращении в конвенционный приоритет)			
<input type="checkbox"/>	документы заявки на иностранном языке			
<input type="checkbox"/>	аттестация, удостоверяющая полномочия претендента поверенного или представителя			
<input type="checkbox"/>	другой документ (указать)			



№ фигура чертежей, предлагаемой для публикации с формулой (рефератом)		
(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Почтовый почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОНС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автор(ов)-заявитель(ей) и/или автор(ов), переуступившего(их) право на получение патента на изобретение
Сакпапа Зуринда Бектемировна	050051, г. Алматы, Самал 3, д.12, кв. 16	<i>[Signature]</i>
Носербек Шамшабану	050000, г. Алматы, мкр. Коксайсар, ул. Актарыя, д. 120/5	<i>[Signature]</i>
Ибрагимов Дания Николоевич	050062, г. Алматы, мкр. 2, д.11, кв. 23	<i>[Signature]</i>
Кытайбек Мурат	Китай	<i>Murat Kizadobek</i>

Имя: _____ (Ф.И.О.)

при этом просить не упоминать имя (наименование) при публикации заявки и выдаче патента на изобретение (подпись) автор(ов):

Подпись: _____

Ректор, д.м.н., профессор _____

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(я) автором(ами), при подписании от имени юридического лица подпись руководителя секретариата _____



[Handwritten signature]

А.А. Аканов

Код страны
RU / КНИС

международной заявки
на национальную фазу

- (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получившим ведомством
- (87) номер и дата международной публикации международной заявки

**ЗАЯВЛЕНИЕ
о выдаче патента Республики
Казахстан
на полезную модель**

В.Р.П.П. - Национальный институт интеллектуальной собственности
Канцелярия по правам интеллектуальной собственности
Министерства культуры Республики Казахстан
01000, г. Астана, Дзержинская, Дворец Министерства
ул. Тимирязевская д. 2, этаж 2, №111

Предоставляю указанные выше документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на полезную модель на имя заявителя(ей)

(71) Заявитель(и):
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ и СР Республики Казахстан
050012 г. Алматы, ул. Тoleби, 88

Код страны по стандарту
ISO 3166-1
(код страны установлен)

KZ

Указывается полное имя или наименование и местонахождение или местонахождения.
Данные о местонахождении авторов-изобретателей приводятся в графе рядом с графой с кодом (72)

Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в КНИС:

- Прошу (просим) установить приоритет полезной модели по дате:
- подачи первоначальной заявки(ов) в государственное участие Парижской конвенции (п. 2 ст. 20 Закона)
- подачи более ранней заявки в КНИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона
- подачи первоначальной заявки в КНИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона
- приоритета первоначальной заявки (п. 5 ст. 20 Закона)
(номер заявки _____, дата подачи _____)
- поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)

(31) № первой, более ранней, первоначальной заявки

(32) Дата испрашивания приоритета

(33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)

(54) Название полезной модели

Сушозиторины вагинальные с активной субстанцией на основе сухого экстракта стеблей *Artemisia rupestris L.*, обладающие противогрибковым действием

- Соблюдают требования п. 4 ст. 9 Закона

Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата)

050012 г. Алматы, ул. Тoleби, 88, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Телефон:

Мобильный тел.:

Факс:

(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер, адрес) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование, адрес)

Нужное отметить знаком X
Совместное с заявителем, представителем КНИС, является уже поданным в установленном порядке



FARMACEUTICKÁ FAKULTA

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÉ UNIVERZITY BRNO

DĚKANÁT

Palackého třída 1/3, 612 42 Brno, Česká republika

☎ 541 562 806, 602 117 094

E-mail: levicok@pfa.cz

Act for completion of research work on the topic of PhD dissertation
from 01 October 2013 to 27 December 2013

27 December 2013.

PhD doctoral student: Nokerbek Shamshabanu

Name of the organizations:

- Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Czech Republic
- Faculty of Pharmacy, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Republic of Kazakhstan.

Field of research: D074800 – Technology of pharmaceutical manufacturing

Scientific supervisor: Prof. Kyashev D.K.

Scientific advisor: Prof. Milan Zhemlichka.

1. Conducted study on the stability of the extract of *Artemisia rupestris* L.
2. Conducted preclinical studies for the extracts of *Artemisia rupestris* L.
3. Conducted development of suppository from the extract of *Artemisia rupestris* L.
4. Conducted study on the dispersion of suppositories with extract of *Artemisia rupestris* L. by microscope.
5. Conducted study on antifungal activity of suppositories with extract of *Artemisia rupestris* L.
6. Conducted selection for optimum composition of suppositories with extract of *Artemisia rupestris* L.
7. Conducted study on the microbiological purity of suppositories with extract of *Artemisia rupestris* L.
8. Conducted evaluations on quality specification of suppositories with extract of *Artemisia rupestris* L.
9. According to the results of research work prepared five scientific articles.
10. According to the results of research work, Sh. Nokerbek has spoken at the scientific-practical conference in VFU, Brno on the topic of "Development of optimum composition of suppository with extract of *Artemisia rupestris* L."

PhD doctoral student

Nokerbek Shamshabanu

Scientific Advisor, Prof

Milan Zhemlichka.





FARMACEUTICKÁ FAKULTA

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÉ UNIVERZITY BRNO

DĚKANÁT

Palackého třída 1/3, 612 42 Brno, Česká republika

© 541 562 806, 602 117 094

E-mail: dekanat@vfu.cz

Act for completion of research work on the topic of PhD dissertation
from 15 March 2013 to 26 May 2013

26.05.2013.

PhD doctoral student: Nokerbek Shamshabanu

Name of the organizations:

- Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Czech Republic
- Faculty of Pharmacy, S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Republic of Kazakhstan.

Field of research: D074800 – Technology of pharmaceutical manufacturing

Science Advisor: Prof. Milan Zhemlichka.

1. Obtained extract from medicinal plant *Artemisia rupestris* L., by the following three methods:
 - a) Microwave extraction on the instrument «START E Microwave Extraction System»
 - b) Ultrasonic extracting method on the instrument «BANDELIN SONOREX DIGITEC».
 - c) Traditional method (boil with water).
2. Conducted evaluation for quality specification of the obtained extracts of *Artemisia rupestris* L., chemical structure determination, by HPLC followed by Mass spectrometry.
3. Conducted in vitro anticancer property analysis for *Artemisia rupestris* L.
4. Conducted microbiological analysis for *Artemisia rupestris* L.
5. Conducted antioxidant activity analysis for *Artemisia rupestris* L.
6. Conducted conclusion for the results of the research.

PhD doctoral student

Nokerbek Shamshabanu

Science Advisor, Prof

Milan Zhemlichka.





тііс. Сынақ үлгісі ретінде Мексидол препаратын қолдану тұжырымдалған). «Ақмай» зерттеу хаттамасының бірнеше жерінде берілген; Зерттеу міндеттерінде жалпыулағыштық әрекеттерді зерттеу жоспарланған және арнайы фармакологиялық белсенділікті (антифунгалды), бірақ-та тек өткір улағыштықты анықтау әдісі жазылған (өте қысқа, бір сөйлеммен). Арнайы белсенділікті зерттеу қандай жануарлардың қатысуымен, қандай әдістермен зерттеу жоспарланғаны туралы айтылмаған және т.б.; Өткір улағыштықты анықтау әдісін сипаттау кезінде басқа емдік форма көрсетілген – мазь, ал зерттеу міндеттерінде сығанды және суппозиториян көрсетілген. Осымен бірге жануарлардың саны мен олардың зерттеу соңындағы тағдыры көрсетілмеген, зерттеу соңында жануарлар жансыздандырылала ма, егер солай болса, оңда қандай жолмен?; Зерттеу хаттамасында 5-бөлімде «Ақмай» шикізаты Миссиссиппи университетінде нитотоксикалық әрекеті бойынша зерттеулер жүргізілген деп көрсетілген. **Сарапшы қорытындысы:** Жұмысты ретімен ЛЭК сарапшысының қойған сұрақтарына және көрсетілген өзгертулерді енгізу мен/немесе толықтыруға жауап беретін болса келесі ЛЭК отырысында қайтадан талқылауды ұсынамын.

ЛЭК отырысының қабылдаған шешімі: Зерттеу құжаттарын келесі ЛЭК отырысында қайта қарастырылсын.

Тансырыс беруші ескертулерді жою туралы ЛЭК сарапшыларының ұсыныстарын өз уақытында хабарланды. Ескертулер жойылған, сарапшылардың қойған сұрақтарына жауаптар толықтай ұсынылған.

ҚАУЛЫ ЕТТІ: С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің Локальді Этикалық Комиссиясы сарапшылары 29. 09. 2015ж. № 7 ЛЭК отырысында түзетулермен тансырылған құжаттарды қайта қарастыру кезінде құжаттарды бекітілген этикалық талаптарға сәйкес деп қабылдайды.

ЛЭК ШЕШІМІ: «*Artemisia rupestris* өсімдігі негізінде жана фитопрепараттың фармацевтикалық негіздемесін жасау» атты PhD диссертациялық жұмысын жүргізуді МАҚҰЛДАУ Негізгі зерттеуші: Нөкербек Ш., фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курсы PhD докторанты. Ғылыми жетекшісі: Сакипова З.Б. фарм.ғ.д., доцент, «Фармацевт-технолог» модулінің жетекшісі.

ЛЭК мақұлдауы туралы шешім бір жылға жарамды, 2015 жылдың 29 қыркүйегінен 2016 жылдың 29 қыркүйегіне дейін. Берілген мерзімнің соңына дейін жасалған жұмыс бойынша қорытынды есең тапсырылуы қажет, 2016 жылдың 29 қыркүйегіне дейін. Өткізілген зерттеу бойынша қорытынды есең тапсыру жауапкершілігі негізгі зерттеуші фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курсы PhD докторанты Ш. Нөкербекке және оның ғылыми жетекшісі фарм.ғ.д., доцент, «Фармацевт-технолог» модулінің жетекшісі З.Б. Сакиповаға жүктеледі.

М.ғ.д., доцент

отырыс кезіндегі төрайымның міндетін атқарушы:



Ералтеева Л.Т.

Хатшы:

Шалабекова М.Т.



С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің
Локальді Этикалық Комиссиясының (ЛЭК)
№7 отырысы

ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

Отырыс күні: 29 қыркүйек 2015 ж.

Қатысқандар:

Шалабекова Меруерт Турсыновна комиссия хатшысы, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің Б.Атшабаров атындағы ІзҚМ ГЗИ, ГЗЖ аға әдіскері.

ЛЭК мүшелері:

1. Ералиева Лязнат Тасбулатовна - м.ғ.д., бабалар жұрпалы аурулар кафедрасының доценті, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Б.Атшабаров атындағы ІзҚМ ГЗИ-ның директоры;
2. Қалмаханов Сундеттали Беркинулы - м.ғ.к., С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Х.Досмұхамедұлы атындағы Қоғамдық денсаулық сақтау мекебесінің ғылыми жобалары бойынша жетекшісі;
3. Смағұл Айбек Оразкулы - Б.Атшабаров атындағы ІзҚМ ГЗИ-ның ҚҚО-ның кіші ғылыми қызметкері; Магистр права по специальности «Юриспруденция», Магистр Биотехнология;
4. Сулиев Тұрған Курбанович - комиссия мүшесі, м.ғ.д., С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, стоматология кафедрасының профессоры;
5. Сағбаева Эльмира Маратовна - м.ғ.к., фармакология кафедрасының доценті;
6. Стабаева Гүлсұм Сейділлова - м.ғ.к., Стоматология институты директорының орынбасары;
7. Устенова Гүлбарам Омаргазиевна - м.ғ.д., Фармация кафедрасының профессоры;
8. Қысқыров Жанбай Налтайханович, м.ғ.д., хирургия кафедрасының профессоры;
9. Абдуллаева Гүлбан Махаметжановна, м.ғ.к., педиатрия неонатология кафедрасының доценті.

КҮН ТӨРТІНІНДЕ

Күні: 29.09.2015ж.

Зерттеу материалдарын қарастыру: Тапсырыс, регистрац. №235. PhD диссертациялық жұмысы «*Artemisia rupestris* өсімдігі негізінде жаңа фитопрепараттың фармацевтикалық негіздемесін жасау». Негізгі зерттеуші: Нөкербек Ш., фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курс PhD докторанты. Ғылыми жетекші: Сәкипова З.Б. фарм.ғ.д., доцент, «Фармацевт-технолог» модулінің жетекшісі.

Қарастыруға келесі құжаттар тапсырылған:

1. Жоспарланған эксперименттер хаттамасы қосылған өтініш;
2. ГЗЖ аннотациясы;
3. Бас зерттеуші мен оның ғылыми жетекшісінің кәсіпқой автобиографиясы.

2015жылдың 26 маусымында өткізілген ЛЭК отырысында (Хаттама №6) қарастырылып жатқан тапсырыс бойынша келесі шешім қабылданған: Зерттеуді қарастыру келесі ЛЭК отырысына қалдыру. Сарапшылардың ескертулері:

Сарапшы № 1: Жұмыстың мақсаты: Шығыс Қазақстан облысында жиналған *Artemisia rupestris* өсімдігінен экстракт алу және оның негізінде фитопрепарат алу. Ғылыми-зерттеу жұмысының міндеттері: Клиникалыққа дейінгі зерттеу жүргізу; Токсикалық анализ жасау. Экстракт пен суппозиторийдің аллергиялық қасиетін тексеру, Фармакологиялық спецификалық активтілігі, Антифунгальдық қасиетін анықтау.(экстракт пен суппозиторийдің). Жануарлардың қатысуымен зерттеуді өткізу мүмкін еместігінің дәлелдемесі; Алынған қосылыстар негізінде

3 беттің 1 беті