

АЛИМОВА УРЗИЯ СУННАТУЛЛАЕВНА

Батпақты иір және үлкен жолжелкен (*Acorus calamus L. and Plantago major L.*) экстрактары қосылған суппозиториді құрастырудың фармацевтикалық және фармакологиялық аспектілері

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер

Дильбарханов Рахымжан Дильбарханович профессор, фарм ғ.д.
--

Устенова Гульбарам Омаргазиевна
доцент, фарм. ғ. д.

Кулмагамбетов Ильяс Райханович
ҚР ҰҒА академигі, профессор, м.ғ.д.

Шетелдік ғылыми кеңесші

Юдина Юлия Викторовна фарм. ғ.к., доцент.
Украина, Харьков қ

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2016

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР	6
	КІРІСПЕ	7
1	ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ЖӘНЕ ЖАРА ЖАЗАТЫН ФИТОПРЕПАРАТТАР ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНДАҒЫ КҮЙІ МЕН ДАМУ БОЛАШАҒЫ	11
1.1	Қазақстан Республикасындағы фитопрепараттар өндірісінің даму болашағы	11
1.2	Көмірқышқылды экстрактар технологиясының мүмкіндіктері мен даму болашағы	15
1.3	Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының дәрілік құралдарының халық емшілігінде және дәстүрлі медицинада қолданылуы	20
1.4	Суппозиторийлердің өндірісі және медицинада қолданылуының заманауи аспектілері	27
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	34
2.1	Зерттеу материалдары	34
2.2	Зерттеу әдістері	35
3	ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНАН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫ КРИТИКАЛЫҚ НҮКТЕГЕ ДЕЙІНГІ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКЦИЯЛАУДЫҢ ОҢТАЙЛЫ ӘДІСІН ЖАСАУ	40
3.1	Үлкен жолжелкен жапырақтарынан биологиялық белсенді заттарды критикалық нүктеге дейін көмірқышқылды экстракциялау үрдісіне әсер ететін факторларды зерттеу	40
3.2	Үлкен жолжелкен жапырақтарынан алынған көмірқышқылды экстракттың сапасын бағалау	47
3.3	Алынған көмірқышқылды экстрактының тұрақтылығын зерттеу	59
4	БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНЫҢ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТАРЫМЕН СУППОЗИТОРИЙЛЕР ЖАСАУ БОЙЫНША ЗЕРТТЕУЛЕР	64
4.1	Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарынан суппозиторийлердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау	64
4.2	«Plantacol» суппозиторийлерінің сапасын бағалау	68
4.3	«Plantacol» суппозиторийлер өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау	92
5	ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНЫҢ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТАРЫНЫҢ ЖӘНЕ	96

	«PLANTACOL» СУППОЗИТОРИЙЛЕРІНІҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН АРНАЙЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ	
5.1	Микробиологиялық зерттеулер – in vitro әдіспен микробқа қарсы белсенділігін анықтау	96
5.2	Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» суппозиторийлерінің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін зерттеу	
	ҚОРЫТЫНДЫ	101
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	112
	ҚОСЫМШАЛАР	123

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесідей нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылған

МЕМСТ 6.38-90	Құжаттар жүйесін бірегейлендіру. Ұйымдастыру-реттеушілік құжаттар сұлбасы. Құжаттарды рәсімдеуге қойылатын талаптар.
МЕМСТ 7.1-84	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипатталуы. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері.
МЕМСТ 7.9-95 (ИСО 214-76)	Ақпарат, кітапханалық баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар
МЕМСТ 7.12-93	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тіліндегі сөздерді қысқарту. Жалпы талаптар мен ережелер.
МЕМСТ 7.54-88	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді келтіру. Жалпы талаптар.
МЕМСТ 8.417-81	Өлшеу бірыңғайлығын қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық шамалардың бірліктері.
МЕМСТ 1770-74	Зертханалық өлшегіш шыны ыдыстар. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар. Жалпы техникалық шарттар.
МЕМСТ 3885-73	Реактивтер мен аса таза заттар. Сынама алу, сұрыптау, қаптау және белгілеу.
МЕМСТ 4517-87	Реактивтер. Анализ барысында қолданылатын қосалқы реактивтер мен ерітінділерді дайындау әдістері.
МЕМСТ 6709-72	тазартылған су.
МЕМСТ 13646-68	Дәл өлшеулер үшін шыны сынап термометрлері.
МЕМСТ 23932- 90E	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар.
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар. Түрлері, негізгі параметрлері мен өлшемдері.
МЕМСТ 29252-91	Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 4.1. Жалпы талаптар.
МЕМСТ 15.011-82	Өнімді жетілдіру және өндіріске қою жүйесі. Патентті зерттеулер жүргізу реті.
МЕМСТ 7625-86 E	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар
МЕМСТ 7933-89 E	Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 14192-96	Жүктерді таңбалау

МЕМСТ 17768-90 E	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
МЕМСТ 24104-88	Зертханалық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Типтері, негізгі параметрлері мен өлшемдері
МЕМСТ P52465-2005	Күнбағыс майы
ӘН 09140.07-2004	Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

айн/ мин – айналым/минут

АКЭҚ -5 т Ағынды көмірқышқыл газды экстракциялық қондырғы 5 - тәжірибелік

АҚШФ – Америка Құрама штаттарының фармакопеясы

ББЗ – биологиялық белсенді заттар

ББҚ – биологиялық белсенді қосымшалар

ДДСҰ – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы

ДСЭДМ денсаулық сақтау және әлеуметтік даму

ЕФ – Европалық фармакопея

ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография

ҚР – Қазақстан Республикасы

МФ – Мемлекеттік фармакопея

СО₂ – көмірқышқылды газ

СҰ – стандарттық үлгі

ТШ – техникалық шарттар

УФБ – уақытша фармакопеялық бап

ФБ – фармакопеялық бап

АТХ - анатом-терапевтикалық-химиялық жүйе

ЕПА – ет пептонды агар

АТСС - Америкалық культуралар коллекциясы

ТҮМС - ашытқы және көгертікші зең штамы

ТАМС - аэробных мезофильді бактериялар штамы

КОЕ - колоние түзуші бірліктер

БДСҰ – Бүкіл дүниежүзілік сақтау ұйымы

ε – жеке анықтаудың нәтижелерінің салыстырмалы тұрақсыздығы

P – шынайы ықтималдылық;

S – стандартты ауытқу

S² – дисперсия

t(P,ν) – Стьюдент критерийінің кестелік көрсеткіші

X_{орт} – таңдаудың орташа көрсеткіші

ΔX_{ср} – жеке анықтаудың сенімді интервалының жартылай ені

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі

Экологиялық қауіпсіздіктің қазіргі жағыдайында және сыртқы ортаның адам денсаулығына айтарлықтай теріс әсерін ескере отырып, әлемдік фармацевтикалық өндірушілер құрамы табиғатқа жақын, салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылатын, жеткілікті дәрежеде адам денсаулығы үшін пайдалы болатын және қолжетімді дәрілік құралдарды жасауды алдыңғы қатарлы бағыт деп санайды [1].

Бұл мәселені шешу жан-жақты зерттеудің және жергілікті табиғи шикізатты ұтымды пайдаланудың көмегімен жүзеге асады. Осы орайда, елімізде көптеген бағдарламалар жасалып, жүзеге асырылуда, атап айтқанда «Қазақстан 2050» стратегиясы, Қазақстанның дамыған 30 ел қатарына қосылу концепциясы, Қазақстан Республикасының 2020 жылға дейінгі «Экономиканы әртараптандыруды жеделдету» стратегиялық даму жоспары, Қазақстан Республикасы Президентінің «Қазақстан жолы 2050: бір мақсат, бір мүдде, бір болашақ» жолдауын жүзеге асыруға арналған фармацевтика саласының Қазақстан Республикасының экономикасындағы алатын орнын ескере отырып, отандық дәрілік өсімдік шикізатынан жасалған дәрілік препараттардың түрлерін 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 [2].

Емдеу тәжірибесімен айналысатын дәрігерлердің назары әртүрлі патологиялық жағдайларды емдеу және олардың алдын алу мақсатында көп векторлы фармакологиялық белсенділік қасиеттеріне ие фитопрепараттарды қолдануға бағытталған, сондықтан да, халықаралық фармацевтік нарықта фитопрепараттардың номенклатурасының өсу тенденциясы байқалып отыр. Жаңа фитопрепараттарды жасау үшін заманауи медицина да, емдеудің дәстүрлі әдістері де бірдей деңгейде ұсынылады. Отандық флора өкілдерінің негізінде, дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынған жаңа фитопрепараттарды стандарттау үшін нормативтік құжаттар жасау мәселесі де халықаралық деңгейде қолға алынуда. Бұл бір жағынан сапаны бақылау бойынша нормативтік құжаттарды дайындауды едәуір қолайлы етсе, ал екінші жағынан импорт алмастыру бойынша мемлекеттік бағдарламаны жүзеге асыруға мүмкіндік береді [3].

Осы тұрғыдан алғанда, үлкен жолжелкен жапырақтары және батпақты иір тамырсабақтары емдік қасиеті бар заттарға бай, оларды ресми және халық медицинасында қолдану тұрғысынан тәжірибесі мол, Қазақстан флорасының типтік өкілдері болып табылады. Бұл өсімдіктердің шикізат қоры да жеткілікті.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты, үлкен жолжен жапырақтары және батпақты иір тамырсабақтары (*Plantago major* L. and *Acorus calamus* L.) негізіндегі жаңа дәрілік заттар жасау өзекті мәселелер қатарына жатады және фармацевтикалық ғылымның заманауи міндеттеріне сәйкес келеді.

Сонымен, үлкен жолжелкен жапырақтары және батпақты иір тамырсабақтары негізінде заманауи технологиялық әдістерді қолдана отырып қабынуға қарсы және жараны жазатын дәрілік құралдарды жасау Қазақстан фармацевтикалық нарығының импорттан тәуелділігін төмендету мәселесін шешудегі өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

Ғылыми зерттеу жұмысының мақсаты

Батпақты иір және үлкен жолжелкен экстрактары негізіндегі суппозиторийлердің фармацевтикалық негіздемесін жасау және олардың биологиялық белсенділігін анықтау.

Ғылыми зерттеу жұмысының міндеттері

1. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялау әдісін негіздеу.

2. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.

3. Батпақты иір тамырсабақтарының және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактарымен суппозиторийлердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау.

4. Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының экстрактарының негізінде жасалған суппозиторийлердің сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.

5. Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының экстрактарының негізінде жасалған суппозиторийлер өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.

6. Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактарының және олардың негізінде жасалған суппозиторийлердің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін зерттеу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракты төмен температура жағдайында критикаға дейін сұйытылған көмірқышқыл диоксидімен алғаш рет алынды (қысым 64 атм., температурасы 20°C).

Үлкен жолжелкен жапырақтарының критикалық нүктеге дейінгі көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамы хромато–масс–спектрофотометрия әдісімен алғаш рет зерттеліп, анықталған 30 компонент идентификацияланды, оның негізгілері: β - ситостерол - 44.1%, лупеол - 10.9%, фитол - 8.59% және оның ацетаты - 4.17%, стигмастерин - 4.69%, β -амирин - 4.20%.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының уытсыздығы және жара жазатын қасиетке, ал батпақты иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракты қабынуға қарсы қасиетке ие екендігі алғаш рет анықталды.

Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының негізінде жаңа дәрілік қалып – «Plantacol» суппозиторийлерінің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығын растайтын № 2016/0252.2 және № 2016/0253.2 пайдалы үлгі ҚР патенттеріне тапсырыс берілді.

Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы

Жара жазатын қасиетке үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының технологиясы жасалды және жаңа дәрілік формалар жасау үшін субстанция ретінде ұсынылды.

Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары негізінде «Plantacol» суппозиторийлерінің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалды және сапалық спецификациясы құрастырылды.

Үлкен жолжелкен көмірқышқылды экстрактына және «Plantacol» суппозиторийлері өндірісіне тәжірибелік өндірістік регламенттер құрастырылды және аналитикалық-нормативтік құжаттардың жобалары жасалды.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары өндірістік технологиясы «Фито-Аромат» ЖШС өндіріс орнында апробациядан өткізілді және тәжірибелік-өндірістік үлгілері алынды, «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісінің технологиясы «ФитОлеум» ЖШС өндіріс орнында апробациядан өткізілді және тәжірибелік-өндірістік үлгілері алынды.

Қорғауға шығарылатын мәселелер

1. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракт технологиясы және сапасын бағалау;

2. «Plantacol» суппозиторийлерінің фармацевтикалық негіздемесін жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері;

3. «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісіне техника - экономикалық негіздеме жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері;

4. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан алынған көмірқышқылды экстракты мен «Plantacol» суппозиторийлерінің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін анықтау бойынша зерттеулердің нәтижелері.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері Scopus база қорында, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің «Университет Күндері» аясында «Заманауи деңгейде фармацевтикалық ғылым, тәжірибе және білімді интеграциялау» атты II Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Алматы, 2013 ж. 4 желтоқсан); «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии» IV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (2014 жыл, 16 -17 қазан Харьков қ. (Украина); Вестник КазНМУ № 5 (2014 ж); Материалы Международной конференции «Приоритеты современной медицины теория и практика» (6-7 февраля 2015г. Украина г.Одесса); «Молодой учёный» № 8.9 (112.9) (Апрель,

2016г) в издании входящем в базу данных РИНЦ; ОҚМФА Хабаршысы (2015ж.); Материалы III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием форум «Life Sciences Invest. Partnering Russia» (10 – 11ноября 2015г. Россия г.Санкт - Петербург); Clinical Medicine Research (2016г.); Фармация Казахстана № 9 (2016г.).

Жариялымдар

Диссертацияның негізгі нәтижелері 10 ғылыми еңбекте, оның ішінде 1 мақала Scopus ақпараттық базасына кіретін халықаралық ғылыми баспада жарық көрді. Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінің ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін ұсынған басылымдарда 3 мақала жарық көрді. Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда 4 тезис және мақалалар жарияланды. 1 еңбек шет елдің ғылыми басылымдарында, 1 мақала РИНЦ базасында жарияланған.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, эксперименттік зерттеулердің 5 бөлімінен, қорытындыдан, әдебиеттер тізімі мен тіркемелерден тұрады. Диссертация 133 бет мәтінде, компьютерде орындалған, 32 кесте және 21 сурет бар. Әдебиеттер тізімі 141 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектерін құрайды.

1 ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ЖӘНЕ ЖАРА ЖАЗАТЫН ФИТОПРЕПАРАТТАР ТЕХНОЛОГИЯСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНДАҒЫ КҮЙІ МЕН ДАМУ БОЛАШАҒЫ

1.1 Қазақстан Республикасындағы фитопрепараттар өндірісінің даму болашағы

Соңғы жылдары бүкіл әлемде табиғи текті дәрілік құралдарға деген қызығушылық күн сайын өсуде. ДДСҰ мәліметтері бойынша өсімдік текті дәрілер фармацевтика индустриясы көлемінің едәуір бөлігін алады. Фармацевтік нарықтың жалпы көлеміндегі дәрілік өсімдіктер мен жинақтардың үлесі Евроодақ елдерінде - 10% - дан артық, дәл осы көрсеткіш Қазақстанда барлығы - 1–1,5%! [4]. Германия тұрғындарының жартысынан астамы өсімдіктермен емделгенді жөн көреді, АҚШ-ның әрбір екінші тұрғыны өсімдік текті дәрілерді күнделікті қабылдайды. Қазақстанда да тұтынушылар табиғи құралдарды қабылдау қолға алына бастады. Фитопрепараттар нарығының жыл сайынғы өсуі - 12 - 15%- ды құрайды, ал жалпы фармацевтік нарықтың өсуін сарапшылар ең көп дегенде 10% - ға артады деп бағалайды [4].

Қазіргі кезде әлемдік фармацевтік препараттар нарығындағы өсімдік текті құралдардың үлесі - 40%-дан артық, оның үстіне соңғы жылдары бұл үлес өсуге бағыт алған. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының болжауы бойынша таяудағы онжылдықта дәрілік құралдардың жалпы көлеміндегі фитопрепараттардың үлесі 60% - дан артады [5].

XX ғасырдың екінші жартысында адамдардың табиғатқа, оның ішінде, дәрілік құрал таңдауда, жақындап ұмтылғанына ере отырып, кейбір дәрігерлер өз тәжірибесінде дәрілік өсімдік құралдарын, галендік препараттарды, сонымен қатар, заманауи қалыптардағы дайын, стандартталған фитофармацевтік құралдарды белсенді пайдалана бастады. Сол кезден бастап фитотерапия жаңа ғылыми негізде қайта түлей бастады [4, б. 22-24; 7].

Фитотерапия – ежелгі дәстүрлі және әр елдің халық медицинасының мыңжылдық тәжірибесін заманауи медицинаның жетістіктерін ұштастыратын ең ежелгі және ең жас ғылым.

Дәрілік өсімдіктері мен олардың бөліктерінің табиғи немесе кептірілген түрлерімен, сонымен қатар олардан алынған галендік препараттармен емдеуді фитотерапия деп ұғатын болған [13].

Фитотерапия - өзінің көнелігіне қарамастан ескірмеген және ескірмейтін емдеу әдісі, әлеуметтік медицинаның талаптарына толығымен сай, ал заманауи ғылым мен техника жетістіктері фитотерапияға бұрын көрмеген мүмкіндіктерге жол ашады. Инемен емдеу, бальнеотерапия, емдік тамақтану және массажбен қатар алуан түрлі емдеу әдістерінің ішінде фитотерапия көпғасырлық тексеруден өтіп, жалпы халықтық мойындауға ие болды және дәрілік құралдар арсеналында осы күнге дейін сақталды [4, б. 10-12].

Өткен ғасырдың басында дәрілік өсімдіктер мен оларды жақтаушыларға олардың бұрынғы даңқы мен маңызының баяу, бірақ сенімді түрде құрдымға

кету тағдырымен келіскеннен басқа ештеңе қалмағандай көрінген. Дегенмен, XX ғасырдың екінші жартысында бұл болжамның қате екендігі белгілі болды [4, б. 312; 10].

Қазіргі кезде дәрілік өсімдіктердің орасан зор мәнге ие екендігі және синтетикалық препараттар оларды толық алмастыра алмайтындығы туралы ұғым пайда болды.

Дәрілік өсімдіктердің ішінде тек қана ауруларды емдейтін түрлері бар және емдеу мақсатымен бір бөлігі ғана қолданылатын, ал қалған бөлігі басқа салада – таза күйінде тағам ретінде немесе тағамға биологиялық белсенді қосымшалар ретінде - кеңінен қолданылады [4, б. 312; 12, б. 62-63; 15, б. 304].

Көне заманда өсімдіктер қарапайым жолмен анықталған емдік қасиеттері заманауи медицинада ғылыми негіздеме табуға. Бұнда заманауи тәжірибеде өсімдіктердің кейбір биологиялық белсенді заттары жиі қолданылады: алколоидтар, эфир майлары, органикалық қышқылдар, дәрумендер, иілік заттар, шайырлар, шырыштар, фитонцидтер және басқалар.

Заманауи түсініктер бойынша өсімдік текті дәрілер – биогенетикалық түрде қалыптасқан бүтін кешен, олардың құрамына белсенді әсер ететін заттар және басқа екіншілік метаболиттер, протеиндер, эфир майлары, хлорофилл, микроэлементтер, бейорганикалық тұздар, дәрумендер және басқалар кіреді [16].

Өсімдік және жануар текті субстанциялар аз уыттылық, қол жетімділік, жанама әсерлердің жоқтығы сияқты қасиеттерге ие, организмнің ферменттік жүйелеріне жақын, алмасу реакцияларына оңай кіріседі, организмнен оңай бөлініп шығады [17].

Тірі жасушада түзілген кешеннің бөлініп алынған, химиялық таза затқа қарағанда адам организміне ұқсастығы көбірек деген пікір бар, оңай ассимиляцияланады және жанама әсерлері төмен. Қазіргі кезде көптеген фармаколог - мамандардың күші өсімдік қорларын жаңа, тиімдірек дәрілік препараттар жасау мақсатымен зерттеуге бағытталған. Өсімдіктердегі заттар кешені организмнің әртүрлі жүйелерін қуаттандыра отырып немесе олардың қызметінің жетіспеушілігін толықтыра отырып поливалентті әсер етеді [18]. Бұл жұмсағырақ және ұзағырақ әсер әдеттегідей аллергиялық ауруларды және асқынуларды болдырмайды. Оның сыртында, дәрілік өсімдіктердің антиоксиданттық қасиеттері және уытты заттар мен метаболизм өнімдерін шығаратын қабілеті бар [19].

Өсімдіктерден дәрілер алу жолдарының қарапайымдылығы мен арзандығы, дәрілік өсімдік шикізатының қолжетімділігі - ең маңызды мәселелер.

Фитотерапияның қолдану күрделілігі - дәрілік өсімдіктердің химиотерапиямен салыстырғанда молекулалық деңгейдегі әсері әрдайым белгілі бола бермейді, химиялық құрамы тұрақсыз және өсірудің климаттық, топырақтық, экологиялық жағдайларына тәуелді. Кептіру кезінде және дұрыс сақтамағанда биологиялық белсенділігі төмендейді, ал фармакологиялық құндылығы шұғыл төмендейді [20].

Фитотерапияға қызығушылық тұрғындардың жасының құрылымына да байланысты: дәрілік құралдарды ұзақ қолдануды қажет ететін бір немесе екінші бір аурумен ауыратын егде және кәрі жастағы адамдардың көбеюі және жанама құбылыстардың даму мүмкіндігі өте төмен болу керек. Фитотерапияның педиатриядағы рөлі ерекше, өйткені дәрілік өсімдіктер жұмсағырақ әсер етеді және қажетсіз асқынулар сирегірек болады [21].

Дегенмен, дәрілік өсімдіктермен немесе олардың препараттарымен емдеуді синтетикалық заттармен емдеуге қарсы қоюға болмайды. Аурудың өткір кезеңінде, дәрі жедел әсер ету қажет болғанда синтетикалық препараттарды қолдану керек [22]. Одан кейін ауруға өсімдік текті дәрілік препараттар тағайындайды. Өсімдік текті дәрілерді (фитопрепараттарды) синтетикалық дәрілерді қоса қолдану соңғылардың жанама әсерлерін азайтуға немесе толық жоюға мүмкіндік береді.

Өсімдік организмi химиялық құрамы жағынан да, орындайтын қызметтері жағынан да өте күрделі. Өсімдіктер зат алмасудың таң қаларлық алуан түрлілігіне ие және көмірқышқыл газдан, судан және бейорганикалық қосылыстардан әртүрлі қосылыстардың орасан зор түрлерін синтездейді, өсімдіктерде күрделі заттар түзіледі [23].

Дәрілік өсімдіктерде биологиялық белсенді заттардың түзілуі және жиналуы – қоршаған ортаның көптеген факторларының әсерінен тәуелді динамикалық үрдіс. Өсімдік жеке даму барысында өркеннен бастап вегетативтік даму, гүлдеу, жеміс түзу және өмірінің аяғына дейінгі фазалардан өтеді. Әрине, онтогенез нәруыздардың, көмірсулардың, липидтердің, сонымен бірге ферменттердің, коферменттердің, дәрумендердің алмасуындағы өзгерістермен қатар жүреді, бұл өзгерістер екіншілік биосинтез өнімдерінің - алкалоидтардың, терпендердің, терпеноидтардың - түзілу динамикасындағы өзгерістерге әкеледі [21, б. 123-129; 24].

Өсімдіктердің биологиялық әсері өсімдік шикізатындағы белсенді және серіктес заттардың күрделі кешенімен анықталады. Өсімдіктерден алынған дәрілік препараттардың терапевтік тиімділігі олардағы биологиялық белсенді заттардың үлкен және айтарлықтай күрделі кешенінің болуына байланысты. Бұлар адам және жануар организмiне зат алмасудың негізінде жататын ассимиляция мен диссимиляцияны қамтамасыз ете отырып әсер ететін химиялық қосылыстар. Зат алмасу үрдістерінің қалыпты жүруі үшін организмнің ішкі ортасының химиялық құрамының және физика-химиялық қасиеттерінің тұрақтылығын қолдау керек. Ол бірқатар факторларға байланысты. Өмір тіршілік қызметтердің барлығын реттейтін, тағаммен бірге түсетін биологиялық белсенді заттардың (дәрумендердің, ферменттердің, минералдық тұздардың, микроэлементтердің) рөлі маңызды. Олардың рөлі тиімді емдік әсерге ғана емес, профилактикалық әсерге де сай. Дәрілік өсімдіктердегі алкалоидтар, гликозидтер, полисахаридтер, эфир майлары, органикалық қышқылдар, антибиотиктер, кумариндер, хинондар, флавоноидтар, иілік заттар зерттелген. Көптеген өсімдіктердің химиялық

құрамы жеткілікті зерттелмеген, олардың құрамы бойынша мәліметтер бүкіл әлемде жүргізіліп жатқан ғылыми зерттеулердің нәтижелерімен толықтырылып отырады [25].

Дәрілік өсімдіктердің ББЗ негізгі химиялық топтары ас қорыту ағзаларының ауруларында жағымды әсер етеді.

Соңғы жылдары әртүрлі сипаттағы күйзеліс жағдайларының, психоэмоционалдық бұзылыстардың, невроздардың жиілеуі кезінде адекватты терапевтік әсерді, ашушандықтың төмендеуін, қобалжудың азаюын қамтамасыз ететін дәрілік өсімдіктерді қолдануды негіздеу керек.

Өзінің территориялық - географиялық орналасу ерекшеліктеріне қарай Қазақстан өсімдік шикізатынан дәрілік препараттарды өндірудің келешегі зор база болып саналады.

Қазақстан Республикасында дәрілік өсімдік шикізаттың бірегей қоры бар. Қазақстан флорасы алуан түрлілікпен ерекшеленеді және өсімдіктердің 6000 түрі бар, оның ішінде 1025 түр –эфир майларының көзі болуы мүмкін, 200-ден асатүр – терпеноидқұрамды, 120 – алкалоидқұрамды, 130 түр – фенолдық қосылыстар көзі және 42 стероид құрамды түр бар [25, б. 208]. Жағымды климаттық жағдайлар ББЗ-дың түзілуіне және жеткілікті мөлшерде жиналуына барлық жағыдайды жасайды.

Осыған байланысты заманауи жағдайда отандық фармацевтік өнеркәсіптің келешегі ең зор бағыты - фитохимиялық өндірістерді дамыту.

Өз меншігіндегі шикізаттан дайындалған субстанциялар мен фитопрепараттар импорттан әлдеқайда арзан, бұл тұрғындардың кең ауқымына қолжетімділікті қамтамасыз етеді. Жоғарыда аталған препараттарға өндіріс сапасына қойылатын талаптарды (GMP) ескере отырып өндірістік регламенттер жасау керек және сериялық шығарылым ұйымдастыру керек [26].

Екінші топқа клиникаға дейінгі және клиникалық сынақтардың кейбір кезеңдерін өткен фитопрепараттар жатады [26, б. 105]. Бұл топқа кіретіндер:

- тықыр жусанның, дермененің эфир майларының, тәжілі түймебас пен соссюренының экстрактары негізіндегі препараттар;

- жараны жазатын Витин препараты, оны ҚР МФ псориазды емлеуге ұсынады;

- қабынуға қарсы Лимонидин препараты;

- биосластиннің, глидеринин мен оның натрий тұзының негізінде иммунды қуаттайтын, туберкклтгтқалық сынақтары улезге қарсы препараттар.

Үшінші тобы - зерттелуі жаңадан басталған, жаңа фитопрепараттар тобы. Олар үшін клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер кешенін және барлық қажетті нормативті құжаттарды жасау қажет.

Әзірленіп жатқан жаңа фитопрепараттар ішінде:
- тікенекті каперс экстрактысы, стахис, топинамбур, «Баян - ауыл» бальзамы негізіндегі диабетке қарсы заттар;

- софор, эфир майлары, терек бүршіктерінің эфир майлары негізінде жараны жазатын заттар;

- қабынуға қарсы, адаптогенді, гепатопротекторлы заттар – қайың қабығы мен жапырақтарынан;
- спазмолитикалық, өт айдайтын, сүйел шөптің бактерицидті заттары;
- глауцин мен жөтелге қарсы құрал ретінде 18 - дегидроглицерритті қышқылдың аралас дәрі түрі [26, б. 105].

Территориясы үлкен, қолайлы географиялық аймақта орналасқан, өсімдік дәрілік шикізатының таңдауы кең Қазақстан, салыстырмалы экономикалық тұрақты ел болғандықтан, фармацевтикалық өнеркәсіптің дамуы үшін перспективті болады. Әлемдік фармацевтикада байқалатын, БДСҰ болжамы бойынша, болашақ онжылдықта дәрілік заттардың жалпы көлемін 60% арттыратын, өсімдік тектес фармацевтикалық препараттар үлесінің өсу тенденциясы бұған ықпал етеді.

1.2 Көмірқышқылды экстрактар технологиясының мүмкіндіктері мен даму болашағы

Әртүрлі өсімдіктер құрамындағы кез келген мөлшердегі биологиялық белсенді заттар адам ағзасының маңызды биохимиялық және физиологиялық процесстерін сақтап тұруда үлкен роль атқарады.

Дәрілік заттардың заманауи арсеналында, өсімдік тектес дәрілік препараттар 30 - 40% құрайды, бірақ көптеген өң ішінде дәрілік өсімдіктер медицинада ғана емес шаруашылықтың басқа да салаларында - парфюмерия - косметикалы және тағам өнеркәсібінде қолданылады.

Көптеген биологиялық белсенді компоненттер өсімдік құрамында аз мөлшерде кездесетіні белгілі, сондықтан, оларды бөлу және немесе концентрациялау жағдайын қажет болғанда, бұл мәселені шешу тәсілдерінің бірі, заманауи өнеркәсіпте кеңінен тараған процесс - экстракция [27,28].

Экстракциялау процессі салмақ алмасу процессіне жатады және концентрациясы жоғары зонадан диффузиялау есебінен болады. Бұл құрамында биологиялық белсенді заттар бар, жануар немесе өсімдік тектес материалдар. Экстракциялау материалдың ішкі құрылысынан биологиялық белсенді заттарды экстрагентке диффузиялауға негізделген, және тең концентрацияға жеткен кезде аяқталады [29].

Фармацевтикада өсімдік шикізатынан биологиялық активті заттарды алу технологиясы органикалық еріткіштермен экстракциялау негізделген. Мұндай әдіс арқылы алынған экстракттар хош иісті ұшқыш заттарының мөлшері мен табиғи байланыстың бұзылуына әкеледі.

Қазіргі таңдағы фитотехнологияда хош иісті және биологиялық белсенді заттарға бай дәрілік өсімдік шикізатты алуда қолданылатын келесі үрдістер бар: престоу, гидролизге және автолизге ұшырату, су буымен айдау және т.б. Экстракциялық препараттарды алу үшін әртүрлі тәсілдер қолданылуы мүмкін: мацерация және оның түрлері, перколяция және оның түрлері, циркуляциялық экстракциялау, шикізат және экстрагент араласуымен үздіксіз ағысқа қарсы экстракциялау [30, 31, 32].

Экстрагент ББЗ экстракциялау процессінде маңызды роль атқарады. Ол жасуша қабырғалары арқылы ену, жасуша ішінде биологиялық белсенді заттарды таңдамалы еріту қабілетіне ие болуы тиіс, содан кейін, әртүрлі қатты қабықтардан өтіп, өсімдік материалының сыртына шығуы тиіс [33, 34].

Өсімдік шикізаттарды экстрагирлеуде дәстүрлі әдістерінде экстрагенттің әртүрлі түрлері қолданылады, бірақ, органикалық еріткіштер салыстырмалы спецификалы және барлық кезде шикізаттан биологиялық белсенді заттардың толық кешенінің шығуын қамтамасыз етпейді. Одан бөлек, экстракттардың экстрагент қалдығының бөліну мәселесі пайда болады, сонымен қатар, бұл процесстің технологиялық параметрлері экстрактың кейбір компоненттерінің жартылай немесе толық ыдырауына алып келуі мүмкін, бұл өз кезегінде, тек құрамы ғана емес, бөлінген экстракттардың қасиеттеріндегі өзгерістерін де реттейді.

Заманауи өндіріс үшін негізгі бағыттарға жатады: қалдығы аз технологияны жасау, құнды табиғи шикізаттарды кешенді пайдалану, бір шикізаттан алынатын, нысаналы өнім жиынтығын кеңейту. Зерттеушілер үшін өсімдік шикізатының өнеркәсіптік өңдеуінің кейбір тәсілдері аса қызығушылық туындатады. Олардың санына сығылған газды экстракциялау жатады, оның ішінде, көмірқышқылды экстракциялау технологиясы жіті зерттелген. Дәрілік өсімдік шикізаттарының көптеген түрлері үшін, бұл технология жаңа бірегей препараттарды алудың тәсілі болады [35].

Ресейде көмірқышқылды газбен экстракциялау ертеректе пайда болған, өткен ғасырдың алпысыншы жылдарында көмірқышқылды газбен экстракциялау өндірісі бойынша өндірістік цехтарға краснодарлық және мәскеулік ғалымдардың күшімен енгізілген.

Көмірқышқылды газбен экстракциялауды өнеркәсіптік қолдану бойынша әлемдік тәжірибеде Ресей біріншілікке енеді. Бірақ ғылым мен техниканың алға жылжуына орай, бұрын қолжетімсіз болса, уақыт өте келе әдеттегі жағдайға айналатыны белгілі [36].

Термолабильді дәрілік өсімдік шикізаттарды инертті газдармен өңдеу жоғары сапалы өнім алу мүмкіндігін қамтамасыз етеді. Берілген әдісте дәрілік өсімдік шикізаттарды өңдеуде қарқынды жаңа енгізілім болып табылады. Отандық және шетелдік ғалымдардың жүргізген талдау жұмыстары бойынша көмірқышқылды газымен дәрілік өсімдік шикізатты және жануар тегінің шикізатын әр түрлі фазалық түрде өңдеуде қолдану аясы кең екенін дәлелдейді. Көмірқышқылды газдың газ фазасын қолданғанда шикізаттың кептіру, сақтау, жылу алмасу үрдістері, салқындату өндірістерінде тотықтандыру мүмкіндігін төмендетеді [37, 38].

Көмірқышқылды газ экстракциясы сапалы деңгейге шығаратын экстрактілеудің жаңа түрі болып табылады. Бұл, табиғи экстрактілер қолданысқа ие өнеркәсіптің әртүрлі саласында таралауына жол ашады. Экстрактының жаңа сапасы Батыс Еуропа мен Американың көптеген елдерінде

жүргізіліп жатқан зерттеулермен дәлелденуімен қатар, аталған экстрактілеу әдісі экологиялық таза және табиғи өнімдер алуда алдыңғы орындарға шығуда.

Көмірқышқылды газбен экстракциялау арқылы алдын-ала белгіленген препаративті құрамды экстракт алуға мүмкіндік бар. Балласты заттары жоқ, органикалық еріткіштердің қалдықтары болмайтын «абсолют» классты экстракттар майлармен де, спирттермен де жақсы араласады, гельдер мен эмульсияларда қабаттарға бөлінбейді. Оттектің қатысы жоқ, жоғары қысымда өтетіндіктен микробтармен бүлінбейді [39]. Сондықтан да, дәрілік препаратты бөлме температурасында, герметикалық ыдыста 5 жылға дейін сақтау мүмкіндігі бар. Химиялық тұрақты, өсімдіктің көптеген компоненттеріне индефферентті. Басқа еріткіштерге қарағанда көмірқышқыл газы төмен температурада қалдықсыз буланып кетеді.

Көмірқышқылды газ көмегімен экстракттау технологиясы - әртүрлі липофильді заттардың жоғары концентрациясын алуға мүмкіндік беретін, көмірқышқылды газ (CO₂) шикізатты өңдеу технологиясы. Көмірқышқылды газ көмегімен экстракттау технологиясы - дәрілік өсімдік шикізаты құрамындағы әртүрлі ББЗ алудың тиімді және экологиялық таза тәсілі [40, 41].

Көмірқышқылды газ көмегімен экстракттау технологиясын қолдану өсімдік шикізат құрамындағы хош иісті комплекс пен жоғары концентрацияда (тазалығы 98 - 99% аралығы) максималды алуға мүмкіндік береді [42].

Көмірқышқылды газ экстракттарының негізгі артықшылықтары келесідей:

- Теріге жағымсыз әсер етуі мүмкін қосымша еріткіштер мен қоспаларды (спирт, изопропилмирикат, пропиленгликоль), талап етпейді ;

- Экстракттау процесі қалыпты температурада өтеді (30 - 40 градус), дәрумендер мен қоректік заттардың күрделі молекулалары ыдырауының алдын алады;

- Өсімдік шикізатының белсенді компоненттерінің қышқылдануы болмайды;

- Көмірқышқылды газ экстракттары мен қалдықтардың залалсыздандырылғаны: экстракттау процессінде көмір қышқылды ортада барлық микроағзалар өледі, және де, экстракттау кезінде жоғары температура қолданылмайды, сондықтан, биологиялық белсенді заттар ыдырамайды, өзгеріске ұшырамайды;

- Көмірқышқылды газ экстракттары ұзақ мезімде сақталынады, техникалық құжаттар бойынша жарамдылық мерзімі - 2 - 3 жыл, тәжірибеде көптеген экстракттар өз қасиеттерін 6 - 9 жылдан кейін де жоғалтпайды;

- Алынған өніміңізді сақтап тұратын, құрамында табиғи консерванттар мен антиоксиданттар бар;

- Физиологиялық қауіптілік туғызбайды;

- Жарылатын және жанатын зат болып табылмайды, яғни өртке, жарылысқа қарсы арнайы қондырғыларды орнатудың қажеті жоқ;

- Қоршаған ортаға қауіпсіз;

- Өндірістік мақсаттар үшін көп мөлшерде алынуы мүмкін және экстракт түрі жоғарғы техникалық көрсеткіш болып табылады.

- Алынатын заттар спектрін кеңейту ;
- Фракциялау мүмкіндігі;
- Технологиялық цикл уақытын қысқарту;
- Соңғы өнімде еріткіштер қалдықтары жоқ.

Осының бәрі қаныққан және белсенді сірінділерді алуға мүмкіндік береді. Бірақ, өз құны мен белсенділігі кеңінен қолданылатын сірінділердің басқа түрлеріне қарағанда ондаған есе жоғары болады [37]. Көмірқышқылды газ экстракттары қымбат құралдарды талап етеді, дегенмен, соңғы өнімнің сапасын ойлайтын, әділ өндіруші - компаниялар, сірінділеудің жаңа түріне қызығушылық танытуда. Табиғи ортадағы көмірқышқылды газ экстракттары құрамындағы ББЗ шайырдан, майлар мен балауыздан тұрады. Сондықтан олар белсендірек болады, және олардың емдік тиімділігі жоғары болады. Бұл фитопрепараттар құрамындағы емдік заттардың құрамын арттыруға мүмкіндік береді, мысалы, емдік майларда, әсерлі емдік қасиетін тиімді ету үшін қажетті деңгейге дейін жеткізеді. Көмірқышқылды газ экстракттар жинақтарын, тасымалдау кезінде ыңғайлы. Одан бөлек, сақтау кезінде тұрақты [38-39].

Көмірқышқылды газбен экстракциялау әдісімен экстракт алу жыл бойына алуға мүмкіндік береді, өйткені құрғақ шикізат қолданылады. Экстракттаудың басқа тәсілдерінде балғын өсімдіктер қолданылатындықтан, маусымдық шектеу болады.

Өнеркәсіпте жоғары сапалы көмірқышқыл газды экстракттардың өндірісінің мағынасы шикізатты экстракциялау дайындау болады. Жұмыста көрсетілгендей, экстрактивті заттардың шығысы ең көп бөлінуі, келесі шикізатты дайындаудағы әдіске тікелей байланысты: 0,2 - 0,3 мм диаметрге дейінгі ұнтақтау.

Экстракция кезінде ұнтақтау үрдісіне мән беру қажет, себебі ұнтақтау экстракцияның нәтижесіне әсер етеді. Осымен бірге, ерітінді - шикізат салмақтық арақатынасын сипаттайтын өлшемнің ауытқуына зерттеулер жүргізілді [43].

Тәжірибеден алынған нәтижелерге сәйкес ерітіндінің көлемі шикізатта қалған экстракті заттарға әсері айтарлықтай емес, мысалы шикізатты ұнтақтау, бірақ бұл фактордың оң әсері бар. Ерітінді-шикізат оңтайлы қатынасының дәрілік - өсімдік шикізаттарының әрқайсысына әртүрлі болуы экстракцияға дайындалған материалдың ішкі құрылысының әртүрі болуымен және экстрактивті заттардың құрамының айырмашылығымен түсіндіріледі.

Көмірқышқылды экстракттардың жоғарғы сапалы өнім болуына және оны фармацевтика, тағам және басқа да өндірістерде кең қолданыста болуына байланысты көмірқышқылды газ технологиясы - өсімдік шикізатын қайта өңдеудің технологиялық және де технико-экономикалық бағыттарында келешегі бар. Осыған орай, экстрактілеу процесінің жандандырудың негізгі бағыттары болып келесілер табылады:

Жабдықтың өнімділігін жоғарылату;

Көмірқышқылды газ - экстрактілерін алудың жаңа технологияларын әзірлеу;

Энергия көзін үнемдеудің әсерін жоғарылату.

Көмірқышқылды газ экстракттары табиғи ароматизаторлар, бояғыштар, антибиотиктер, антиоксиданттар, консерванттар және тағамдық, косметикалық, фармацевтикалық өнеркәсіптегі ББЗ концентраттары (көзі) ретінде қолданылуы мүмкін [44].

Көмірқышқылды газ экстракттарын бөлме температурасында көмір қышқыл газының қысымымен алады. Көмірқышқылды газының полярлы емес молекуласын, полярлы емес органикалық қосылыстарда жақсы экстрагирленеді, оларға көптеген табиғи дәрумендер мен майда еритін биобелсенді заттар жатады. Көмірқышқылды газ экстракциясы кезінде жасушалар ыдырайды, ал көмірқышқылды газ еріткіш ретінде олардың құрамын экстрагирлейді. Экстракциялау көмірқышқыл қысыммен алғаннан кейін ұшып кетеді. Экстракт құрамында ешқандай еріткіштер қалдықтары қалмайды [45-47].

Болжамалы технология көмегімен алынатын экстракттар толығымен табиғи, бұл олардың химиялық талдауымен дәлелденеді. Одан басқа, технологиялық процесстің жоғары экологиялық тазалығы да қызығушылық тудырады, өйткені, көмірқышқыл газы улы зат емес, ал экстракттан технологиялық циклдың соңғы кезеңінде толығымен алынады, ол үшін қандай да бір қосымша іс - шаралар талап етілмейді [48-50]. Тағамдық, парфюмериялық - косметикалық және өнеркәсіптің фармацевтикалық аясында өсімдік экстракттарын қолдану бойынша, заманауи қатаң талаптарды қанағаттандыратын, технологиялық процесстің параметрлері алынған өнімнің бірегей микробиологиялық тазалығын қамтамасыз ететіндігі де қызығушылық тударыды.

Органикалық қосылыстардың еріткіші ретінде көмірқышқылды газын пайдаланудың критикалыққа дейінгі параметрлері, қазіргі таңда белгілі биологиялық белсенді қоспалар спектрін өсімдік шикізатынан алу мүмкіндігін шарттайды [51].

Өсімдік шикізатының критикалыққа дейінгі экстракциясының мүмкіндіктері әлі таусылмаған. Алынған экстрактты селективті бөлу мәселелерін жетілдіру жоспарында әлі де көп жұмыс жасау қажет, өйткені, кешенді табиғи экстракттардан бөлінген, жеке биологиялық белсенді қосылыстар өнеркәсіптің іртүрлі саласында, оның ішінде, фармацевтика саласында қолданылу мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды [42].

Еріткіш ретінде критикалыққа дейінгі экстракцияда қолданылатын, көміртегі диоксидінің полярлығын өзгерту есебінен, алынған экстракттың сапалық (сандық құрамы болуы да мүмкін) құрамын белгілі деңгейде өзгерте алатын, жұмысшы жүйенің компоненті, модификаторларды (қоса еріткіштер) қолдану мәселесін шешу де қызығушылық тудыруда [43, б. 68].

Жоғары критикалық экстракция технологиясын қолдану кезінде соңғы жылдары жинақталған, әлемдік тәжірибе, жақын келешекте бұл бағыттың кең және шынайы перспективалары бар екендігін көрсетеді. Критикалыққа дейінгі жағдайда болған, көміртегі диоксиді көмегімен, өсімдік тектес шикізат экстракциясы аясындағы жүргізілген жұмыстар, осы технологияны қолдана отырып алған, табиғи экстракттар кешені тағамдық, парфюмерия - косметикалық өнеркәсібінде қолданысқа ие болды [44].

1.3 Батпақты иіртамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының дәрілік құралдарының халық емшілігінде және дәстүрлі медицинада қолданылуы

Батпақты иір (*Acorus calamus* L., Araceae) жағалауда – суда өсетін биіктігі 1 м. және одан да жоғары көпжылдық иір тұқымдас шөпті өсімдік. Тамыршасы жазық – цилиндрлі, кеуекті, иірілген, жорғалаушы, горизонтальды, бұтақтанған, диаметрі 3 см дейін, ұзындығы 1,5 м. сыртқы беті қоңырлау немесе жасыл - сары, іші ақ түсті, төменгі жағы көптеген ақ түсті, ұзындығы 50 см, жететін бау тәрізді тамырлары бар, жоғарғы беті жарты ай тәрізді жапырақты іздермен көмкерілген. Тамыршалары бүршіктерінің бетінде орналасқан, 10 см тереңдікте сирек орналасады. Жапырақтары тамыр маңында, ені 3 см дейін, ашық - жасыл, етті, семсер тәрізді, өткірленген, кезекті, тамыршалардың жоғарғы және шеткі бұтақшаларында орналасқан, ені 2-5 см, ұзындығы 120 см. Жапырақтары мен тамыршаларына хош иіс пен ащылау дәм тән. Гүлдейтін сабақтарының саны көп емес. Майда тамырларының иісі жоқ. Қарапайым иір жапырақтарының биіктігі 80 см, бір жағынан жазық, екінші жағынан өткір қабырғасы бар [52].

Батпақты иір тамырларының құрамында азарон, β -пинен (1%), β - каламен (10%), каламенон, каламендиол, изокаламендиол, сесквитерпенді спирт каламеол, және де D - камфен (7%), D - камфора (8,7%), борнеол (3%), эвгенол, метилэвгенол, кариофиллен, элемен, куркумен, проазулен, акорон, изакорон, аколамон, каларен, неокарон, сірке су және валериан қышқылы, фитонцидтер және т.б. – сесквитерпендер қатары бар шамамен 5% эфир майлары бар. Диплоидты өсімдіктер құрамында эфир майларының болуы орташа есеппен - 2,2%, үшплоидты өсімдікте - 3,1%, тетраплоидтыда - 6,8% [52, б. 907-926].

Жапырақтарының құрамында илеуіш заттар, эфир майлары мен аскорбин қышқылы бар [52, б. 907-926].

Эфир майларының негізгі компоненттеріне азарон, фенилпропан туындылары жатады. Олар екі түрлі изомер түрінде болады: бета-азарон (цис-) және альфа - азарона (транс-), олардың суммалы құрамы эфир майларында шамамен 10% құрайды. Дегенмен, иір түрлерінің эфир майларыда 75% бета - азарон болады. *Acorus calamus* var. *Americans* диплоидты өсімдіктің эфир майларында бета - азарон мүлдем болмайды. Иір тамырларында эфир майларынан басқа, осы өсімдікке тән спецификалық акориннің ащы гликозиді бар. Және де люценион гликозиді, каламин алколоиды, иіргіш заттар – катехинді танин, шайырлар, шырыш, акор қышқылы, аскорбин қышқылы (150

мг % дейін) және пальмитин қышқылы, крахмал (20% дейін), холин, дәрумендер, йод (1,2-1,9 мг %). Иіс тасымалдағыш азаринді альдегид болады [51, б. 1-22].

Өсімдік тамырында эфир майларының, акриннің ащы гликозидінің болуы, дәм беру рецепторының ұштарына әсер етіп, тәбетті арттырады. Ас қорытуды жақсартады, рефлекторлы асқазан сөлін бөлуді арттырады. Иір жүректі тонустайды, ми тамырларын нығайтып, адамның жады мен көру қабілетін жақсартады [52, б. 907-926; 53-54].

Батпақты иір тамырсабағы препараттары спазмолитикалық әсер етеді, тамырларында терпеноидтардың (проазулен, азарон), болуы есебінен бактериостатикалық, фунгистикалық және қабынуға қарсы әсер ететіндігі сараптама жүзінде дәлелденген. Батпақты иір тамырсабағының галенді түрлері қуық қабының тонусына жағымды әсер етеді, өт бөлу мен диурезді арттырады. Өсімдік тамырының тыныштандыратын және әлсіз жансыздандыру әсер ететіндігі туралы деректер бар [55].

Халық медицинасында Батпақты иір тамырсабағының шырыны есту мен көру қабілеттерін жақсартып, темекі шегуден бас тартуға көмектеседі. Тамыр ұнтақтарымен іріңді жара мен ойық жараларды емдейді. Сыртқа тамыр қайнатпасын ауыз қуысын шаю үшін, шаштарды нығайту үшін, әйелдерде бір қатар гинекологиялық аурулар кезінде шашу үшін, скрофуладерма мен диатез кезінде балаларға ваннаға қосу үшін қолданылады. Өсімдіктің тұнбасы, қайнатпасы, шырыны мен ваннасы қолданылады. Шаш түсу кезінде тамыр қайнатпасымен бас жуады [56].

Корей халық медицинасында сергітетін және хош иіс беретін асқазан дәрісі ретінде қолданылады, және де, дистония кезінде, естен шығару, көру қабілетінің төмендеуінде, созылмалы гастритте, асқазан ауруларында, асқазанның ісінуінде, тәбеттің төмендеуі мен асқазанның қорыта алмауында, кардионевроза, ревматикалық артритте, ұнтақ ретінде - фурункулез мен жырылу кезінде қолданылады.

Қытай медицинасында эпилепсия, ревматизм кезінде, ыстықты түсіретін, тырысқақ кезінде бактерияға қарсы дәрі ретінде, есту қабілетін жақсарту үшін қолданылады.

Үндістанда - туберкулез таяқшаларын жою үшін, бактерияға қарсы құрал ретінде қолданады.

Тибет медицинасында - тамақ пен гастроэнтериттердің ойық жаралары кезінде тиімді дәрі ретінде қолданады.

Болгар халық медицинасында - қан аздықта, етеккірді реттейтін дәрі ретінде, бүйрек ауруларында, бауыр мен қуық қабында, қояншық пен асқазан түйілуінде қолданылады.

Еуропаның халық медицинасында қарапайым иір препараттарын қолдану диапазоны өте кең:

- Ұнтағы қыжылдау кезінде, цингада, іріңді жараларды жазу үшін, ойық жаралар мен буын ауруларында, тұмау ауруларында, бауыр табақшасының

қабынуында, тырысқақ пен тифтің алдын алу ретінде эпидемия кезінде қолданылады;

- Қыжылдау, тіс ауруы кезінде тамыршаларын шайнайды, тұмаудың алдын алу, қызыл иекті нығайту, тісті бұзылуыдан сақтауға қолданылады, сонымен бірге құсу рефлексі артады, бұрын бұл құбылысты темекі шегуден бас тарту үшін қолданған;

- Тамыршаларының қайнатпалары мен тұнбаларын артрит, бауыр және бүйрек аурулары кезінде, асқазан ішек жолдары мен қуық қабынуының ауруларында, жансыздандырғыш, жараны жазғыш, дезинфекциялық дәрі ретінде, ауыз қуысын шаюға және шашты нығайтуға бактерияға қарсы құрал ретінде, қыжылдау, анемия, подагра, аллергия, рахит, малярия кезінде қолданылады, өкпе абсцессы мен қабынуында антисептикалық және қақырық шығаратын дәрі ретінде, жүйке жүйесінің ауруларында, ревматизм кезінде буынға жағады, әйелдер ауруы кезінде отыратын ванналар жасайды.

- Тұнбасы, қайнатпасын - безгек кезінде, тұмауда, эпилепсия кезінде сүтпен қосып балаларға береді.

- Шырыны - көру мен есте сақтау қабілетін арттыратын құрал ретінде қолданылады [57, 58].

Ресми медицинада спиртті экстрактар мен асқорытуды жақсарту және тәбетті арттыру үшін, асқазан - ішек жолдарының аурулары кезінде эфир майларын қолданады. Сонымен қатар, рахит пен диатез кезінде балалар ваннасы үшін жиынтықтың құрамдас бөлігі ретінде қолданады. Тамыршаларының қайнаптасын тәбетті арттыру мен асқорытуды жақсарту үшін хош иісті ащы ретінде қолданады, орталық нерв жүйесінің тежелуінде сергітетін құрал ретінде, кей кезде бүйрек, бауыр мен несеп қабының ауруларында қолданады. Сары ауру, малярия, кезінде, ауыз қуысын шаюға, тіс аурулары кезінде қолданылады. Қайнапталары мен тұнбалары іріңді жара мен фурункулды шаю үшін тиімді. Көптеген жағдайда кешенді дәрілік жиынтықтар мен емдік шайлар құрамында қолданылады [55, б. 45-48; 56; б. 656; 59]

Иір тамырсабағының сұйық сірінділері, түймедақ гүлшоғырлары, шалфей жапырақтары мен долана шөптері, 25 мл құтыдағы гербогастрин дәрілік препаратының құрамында асқазан сөлінің секрециясын стимулдап, қабынуға қарсы және микробқа қарсы әсер етеді. Асқорыту бұзылыстарында, асқазан - ішек жолдарының қабынуында, гипоацидті гастрит кезінде қолданады. Күніне 3 рет 1 шәй қасықпен артынан су ішеді. Кері әсері: диспептиялық құбылыстар болуы мүмкін (қыжылдау, эпигастрия аймағында ауырсыну). Препаратты асқазан сөлі қышқылының жоғары болуында, оның компоненттеріне аса сезімтал кезінде қолдануға болмайды.

Құрамында фруктоза мен иір тамырларының қайнатпасы, артишок жапырақтары, бақбақ шөптері, куркума тамырлары, ала түйетікен жемістері, бенедиктті крест тамырларының шөптері, жоңышқа, мынжапырақ шөбі, жусан шөптері, түймедақ гүлдері мен фенхель жемісі бар сұйық дәрі түрі галлексиер,

тәбетті ашуға, асқазан қызметін және гепатобиллиарлы қызметті жақсарту үшін қолданылады.

Тұнбалар қоспасы, сұйық экстрактар мен эфир майлары, хеверт - галл дәрілік препаратының құрамында иір тұнбасы, сүйел шөптің сұйық экстрактысы, бенедиктті крестті тамыр, түймедақ, тмин майлары, жалбыз, больдо тұнбасы, дақты түйетікен, куркума бар. Гепатобиллиарлы жүйе мен он екі елі ішек ауруларында қолданылады.

Седовент дәрілік препаратының құрамында иірдің сулы – спиртті экстрактысы, хин ағашы, корич ағашы, апельсин, мың жапырақ, бар. Асқорыту бұзылыстарында, тәбеттің төмендеуінде, асқазақ сөлі қышқылдығының азаюында қолданылады. Тамақтану алдында 10-20 тамшы қабылдайды.

Гастрол тамшыларының құрамында иірдің спиртті экстрактысы, түймедақ, мелисса, тмин, фенхель, кориандр, базилик, жусан, долана, хин ағашы, арша және куркума бар. Ашыған және іріңді диспепсияда, гастрокардиальды синдромда тағайындалады.

Стовалид тамшы препараттарының құрамында иірдің спиртті экстрактысы, жалбыз, жусан, түймедақ, фенхель, анис, дягил бар. Диспептиялық бұзылыстарда, эпигастрия аймағының ауырлығында, метеоризмде қолданылады.

Лиметин кешенді препаратының құрамында иір майлары, жалбыз майлары, тазартылған скипидар, зәйтүн майлары, тазартылған күкірт капсула түрінде болады. Бүйрек тас және өт тас ауруларының алдын алу мен емдеу кезінде қолданылады. Әсер етуі эфир майларының спазмолитикалық, өт айдау, несеп айдау, қабынуға қарсы әсерімен шартталады. Олиметин құрамы мен әсер ету механизмі «Энатин», және де «Роватин», «Ровахол» препараттарына ұқсас. Конкременттер болған жағдайда 2 капсуладан күніне 3 - 5 рет тамаққа дейін, қыжылдау кезінде - тамақтан кейін қолданылады. Алдын алу мақсатында 1 капсуладан күніне бір рет ұзақ уақыт қолданады. Несеп шығудың бұзылуында, жедел және созылмалы гломерулонефритте, асқазанның ойық жарасында қолдануға болмайды.

«Викалин» таблеткаларының құрамында висмуттің негізгі нитраты иір тамырының ұнтағы, негізгі магний карбонаты, натрий гидрокарбонаты, балдыр, рутин мен келлиннің ұнтақтары бар. викалин антацидті, әлсіз іш айдау әсеріне ие. Препарат асқазанның, он екі елі ішектің ойық жарасында және гиперацидті гастритте қолданылады.

«Викаир» таблеткаларының құрамында иір тамырларының ұнтағы, негізгі магний карбонаты, натрий гидрокарбонаты, балдыр қабығының ұнтағы бар. Құрамы бойынша «Ротер» импортты препаратқа ұқсас. Тағайындалу көрсеткіштері мен мөлшері викалин сияқты.

Жувенс - құрамында иір ұнтағы, гамамелис, калин, *Piscidia erytrina* L. ұнтағы бар таблеткалар. Қан циркуляциясының бұзылыстарында қолданылады.

Урогран— құрамында иір тамырларының биологиялық белсенді заттары, талшын шөбі, қайың жапырағы, цикория тамырлары, любистика тамырлары

бар гранулалар. Несеп айдау, диуретикалық, спазмолитикалық, антибактериальды және қабынуға қарсы әсер етеді. Несеп айдау жолдарындағы жедел және созылмалы қабыну процесстерінде, бүйрек тас ауруларында және несеп қышқыл диатезінде тағайындалады.

Депуратум пилюлясының құрамында иір тамырлары, тырма тамырлары, қайың жапырақтары, розмарин жапырақтары, арша жемістері, дәрілік рутка шөптері, алоэ шырыны, сенна тамырлары, балдыр қабығы мен тимьян шөптері бар. Пилюляны іш қату кезінде, диспептиялық жағдайларда жүйелі түрде қолданады.

«Аркален» эмульсиясының құрамында иір эфир майлары, арника мен календула гүлдерінің қою экстракттары бар, эскулетин қабынуға қарсы әсер етеді, ұрып алу, жаракат, күй, үсіп қалу мен фурункулез кезінде регенерация мен грануляциялық процессті жылдамдатады.

Үлкен жолжелкен (*Plantago major L.*, *Plantaginaceae*), - еуразияда ареалы үлкен, дәрілік өсімдіктің кеңінен тараған түрі, адамның қолдауы нәтижесінде өскен рудеральды арам шөпке жатады. Бос орындарда, арам шөп өсетін орындарда, тұрғын үй маңында, жол жағасында, аулада, көшеде, бақшада және жайылымда өседі.

Үлкен жолжелкен - орталығында жапырақсыз гүл сабағы бар, сабақ басында бір қоңыраулары бар, көпжылдық шөпті өсімдік. Қысқа, жуан, жан жағынан талшықты тамырлармен көмкерілген, вертикальды орналасқан тамыршасы бар. Сабақтары бар жапырақтары кең жұмыртқа тәрізді немесе кең эллипс тәрізді, шеттері бүтін, жалаңаш немесе әлсіз төмен қараған, ұзындығы 12 см, 3-9 доға тәрізді күре тамырлары бар. Жемісі - жұмыртқа тәрізді екі ұяшықты қорап, ірбір ұяшығында 4-8 ұрық бар. Мамыр - маусым, тамыз - қыркүйек айларында гүлдейді [52, б. 907-926; 53, б. 357-361].

Өсімдік құрамында елеулі мөлшерле пектин заттары бар (жапырақтары - 20%, ұрықтары - 40% дейін); органикалық қышқылдары - бензой, салицил және басқалары, оксикалық қышқылдар - хлорогенді, неохлорогенді, коричті, н-кумарлы, кофе және басқалары.; флавоноидтар - лютеолин, кверцетин, апигенин және басқаларының туындылары; сапониндер; каротин; жеті аминақышқылдар; филлохинон; аскорбин қышқылы, U дәрумені; иридоидты гликозтер - аукубин және каталпол; иіргіш заттардың аз мөлшері мен акалоидтар ізі бар [61].

β - *Ситостерол* (1)– кеңінен тараған фитостеролдардың немесе өсімдік стериндерінің бірі. Тазартылған β - ситостерол өзіне тән иісі бар балауыз тәрізді ақ ұнтақ, суда ерімейді, спиртте жақсы ериді.

β - Ситостерол бірқатар биологиялық қасиеттерге ие:

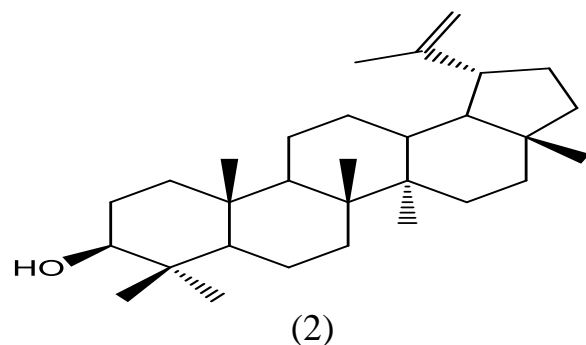
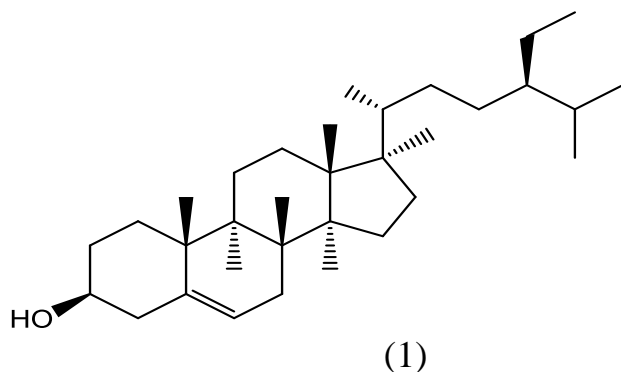
5-альфа редуктазаның, ферменттің бәсекеге қабілетті емес ингибиторы, тестестерон реакциясының катализаторы дигидтостестостерон, дигидротестостеронның спецификалық рецепторлармен байланысуын қиындатады, дигидротестостерон ыдырауының жылдамдығына ықпал етеді, осының есебінен антиандрогендік тиімділік жүзеге асырылады;

- қабынуға қарсы әсері, арахидон қышқылының пайда болуының 5 - липоксигеназалы жолын тежеу есебінен дәлелденген [63, 64];
 - ішке қабылдау кезінде холестеринді бәсекеге қабілетті сіңіру есебінен гипохолестеринемиялық әсер етеді;
 - иммуномодульдеуші қасиет көрсетеді [64, б. 1-22].
- β-ситостеролдың терапиялық қасиеттері косметология үшін өзекті:
- антиандрогенділігі, әйелдерде шамадан тыс шаш өсуі кезінде (гирсутизм) дигидротестостерон әсерін төмендетеді;
 - антиандрогенді, андрогенетикалық алопеция кезінде дигидростеронның әсерін төмендетеді;
 - антиандрогенді, андрогенетикалық алопеция, безеу ауруларының кейбір түрлерінде дигидростеронның әсерін төмендетеді;
 - қабынуға қарсы әсері;
 - коллаген мен эластин синтезін стимулдау.

β-Ситостерол ресми медицинада гиполипидемиялық (қандағы липидтер мөлшерін төмендетеді) биологиялық белсенді қоспа ретінде, гипохолестеринемиялық құрал (холестерин құрамын төмендетеді) қолданылады. β-Ситостерол ішектегі холестеринді тежеп, жеке түрінде және басқа фитостеролдармен бірге плазмадағы төмен тығыздықтағы липопротеидтер мен холестерин деңгейін төмендетеді.

Қолдану көрсеткіштері: созылмалы простатит және аталық безінің аденомасы; қанның липидті құрамын жақсартады, жүрек - тамыр ауруларын төмендетеді; ішектегі холестериннің сіңірілуіне кедергі жасайды. Капсула түрінде шығарылады [65, 66].

Лулеол (2)- $C_{30}H_{50}O$ құрамды фармакологиялық белсенді тритерпеоид, 211-213°C ине тәрізді кристаллдар.



Лулеол өзінің қабынуға қарсы және ісікке қарсы әсерімен, және де, артрит, диабет, жүрек аурулары мен басқа да ауруларда оң әсер етуімен танымал [67, 68].

Жануарларға сараптама жасау кезінде, лулеол қарсы әсер ететіндігі дәлелденген, егеуқұйрық аяғының ісігін 39% төмендетеді, салыстыру препараты индометацин болған кезде - тек 35% төмендетеді [69].

Басқа зерттеулер бойынша, лупеолдың жоғары концентрациясы дипептиддипептидаза (ДДП-4) ингибиторы ретінде әсер ететіндігі дәлелденген, салдарынан диабетке қарсы тиімді әсер етеді [70].

Лупеолдың тері және аталық безінің рагын емдеу кезінде тиімді екендігі сараптама түрінде анықталған [71-72].

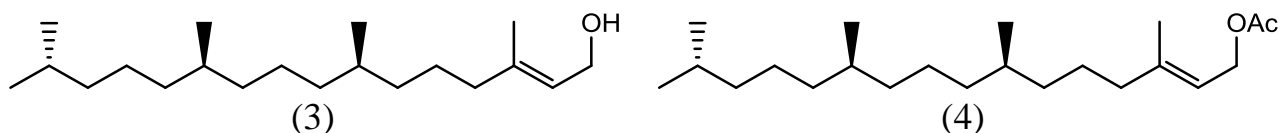
Әртүрлі зерттеулер лупеолдың зақымданған тері регенерациясына жағымды әсер ететіндігін көрсетті.

Лупеолы бар косметикалық заттар тері жарақаттарының қабынуына жағымды әсер етуінен, тері мен тіндердің бүтіндігін сақтау үшін қолданылады. Лупеолды кремдер, лосьондар, гель, ерінге арналған бальзам (ерін, қол, аяқ терісінің жарылуына қарсы) және қырынғаннан кейінгі лосьон құрамына қосады.

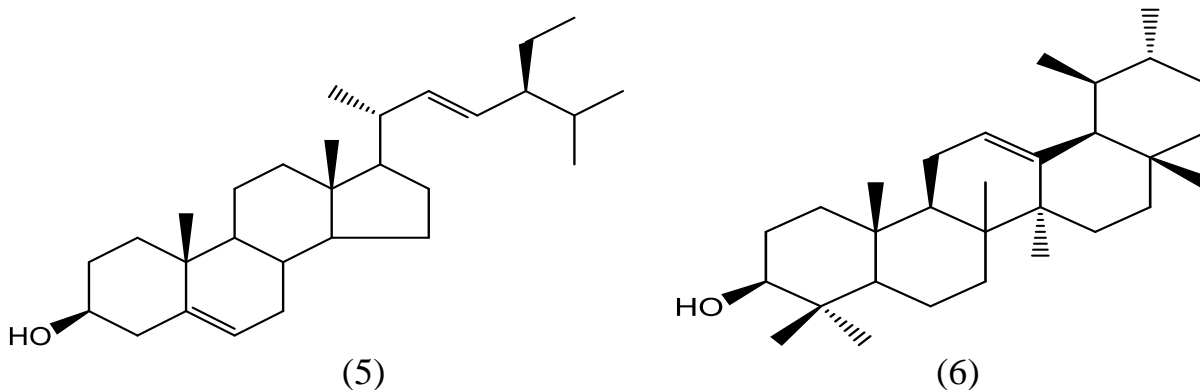
Лупеол мен олардың туындыларының антиоксидантты қасиеті, күн сәулесі мен қоршаған ортаның агрессивті жағымсыз әсерінен қорғайтын, жасартатын кремдер мен өнімдерді жасау үшін маңызды ингредиент болып саналады [67, б. 44-66].

Жарақаттың жазылуы үшін, гель түзуші ретінде 80 % көлемінде, бетулин мен лупеол тритерпены бар, полярлы емес сұйықтық пен ұнтақтан тұратын олеогель патенттелген. Олеогель үшін гель түзуші ретінде тритерпены бар ұнтақтан тұратын жарақатты олеогельмен емдеу кезінде, бірнеше күннен кейін жараның жиырылуы мен жазылуын қамтамасыз етеді. Олеогельмен ұзақ уақыт емдеу кезінде, өздігінен жазылу процесі болмаған созылмалы жараның жазылуын қамтамасыз етеді. Олеогель жараны жазу кезінде, реэпителиализацияға ықпал етеді, және де реэпителиализация фазасында жараны жазу үшін қолданылады. Көрсетілген сыртқа қолданудан басқа, олеогель ішкі эпителий (шырышты қабат) жараларын жазуға жарамды, мысалы, мұрын ішілік, асқазан аймағы немесе жыныс мүшелерінің аймағы. Олеогельді сенімді түрде оральды қолдану үшін тағайындауға болады [74].

Фитол (3) – $C_{20}H_{40}O$ құрылымдық формуласы бар дитерпеноид, негізін изопрен - түссіз сұйықтық 296 г/моль, қайнау температурасы $204^{\circ}C$. Құрайтын бір қанықпаған дитерпендерге жатады. Хлорофилл, Е дәрумені, K_1 дәрумені құрамына кіреді, фитилдің орнын алмастырушы ретінде қолданылады. Ациклдық дитерпендер көп емес, біреулік өкілдермен көрсетілген деп айтуға да болады – бұл фитол және оның туындылары, мысалы, *фитол ацетаты* (4).



Стигмастерин (5) – өсімдік стеринінің кеңінен тараған бір түрі. Химико – фармацевтикалық өнеркәсіпте стероидты гормондарды алу үшін бастапқы зат ретінде қолданылады.



β-Амирин (6) - $C_{30}H_{50}O$ құрамды тритерпен, тығыздығы 184-186°C. *β*-Амирин әртүрлі қосылыстардың антибактериальды және саңырауқұлаққа қарсы әсер етуіне салыстырмалы зерттеулер жүргізді: *β*-ситостерон, *β*-амирин, урсул қышқылы, бензой қышқылы және басқалары. Айқын антибактериальды және саңырауқұлаққа қарсы белсенділігі бар *β*-амирин, тиімді қосылыс ретінде анықталды.

Жолжелкен жапырақтарының галенді препараттары көпжақты терапиялық әсер етеді: секретолитикалық, қабынуға қарсы, ауыруды басу, қан тоқтату, жараны жазу, бактериостатикалық, седативті, гипотензивті, аллергияға қарсы әсер етеді. Жолжелкен жапырағының қайнатпасын бронхит, өкпе туберкулезінде, көк жөтелде, пневмосклерозда және қою секрет бөлетін тыныс алу жолдарының басқа да ауруларында, қышқылдылығы жеткіліксіз асқазан катарында, жедел асқазан – ішек жолдарында (гастрит, энтерит, энтероколит), жедел және созылмалы колитте, созылмалы нефрит пен ойық жарада тағайындалады. Дайын препараттардан жолжелкен шырыны мен плантаглюцидті пайдаланады [76, 77].

Ботаникалық сипаттаманы, химиялық құрамын талдау негізінде, батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарын халық және ресми медицинада қолдану бойынша, біз шикізаттың бұл түрінің перспективтілігін, осы шикізат түрінің жаңа қасиеттерінің ары қарай байқалу мүмкіндігі мен зерттеушілердің аса қызығушылығын тудыратынын анықтадық. Медициналық және фармацевтикалық ғылымның өзекті бағытында – заманауи фитотерапияда – маңызды міндеттердің бірі дәрілік өсімдік шикізатының қолдану сферасын кеңейту. Сондықтан, зерттеу нысаны ретінде біз, дәрі түрлерінің оптимальды құрамы мен оңтайлы технологиясын жасау мен көмірқышқылды экстракттарының технологиясын жасау мақсатында батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарын таңдадық.

1.4 Суппозиторийлердің өндірісі мен медицинада қолдануының заманауи аспектітері

Суппозиторийлер барлық елдердің фармакопееясы регламенттейтін, ресми дәрі түрі [77, 86]. Олар қатты, дене температурасында еритін немесе балқитын,

дене қуыстарына енгізуге арналған, мөлшерленген дәрі түрлері [77, б. 496; 78, б. 20; 84, 87].

Әртүрлі белгілерге негізделген суппозиторийлердің жіктелуі.

- Енгізу орны;

- Пішіні ;

- Негізі ;

- Технологиялық ерекшеліктері.

- Қарастырылған дәрі түрінің басқалармен салыстырғандағы артықшылықтары:

- Мөлшерлеудің нақтылығы мен біркелкілігі;

- Сіңудің жоғары жылдамдылығы;

- Дәрінің жалпы қанайналымына тікелей түсуі;

- Белсенді компоненттердің талап еткен мөлшерде жіберілуін беру мүмкіндігі;

- Аллергиялық әсердің деңгейі мен жиілігінің төмендеуі;

- ДЗ кері әсерінің төмендеуі;

- Қолдану ыңғайлығы мен қолайлығы;

- Инфекция кіргізу тәуекелділігінің болмауы;

- Педиатрияда, гериатрияда, және де бауыр мен асқорыту трактысының зақымдануларында, жұту процессінің бұзылыстарында, жүктіліктің токсикозында қолдану мүмкіндігі;

- Әртүрлі фармакологиялық, физико – химиялық қасиеттермен және де үйлеспейтін заттармен ингредиенттерді араластыру мүмкіндігі;

- Реттеу қабілеттілігі;

- Компактылық ;

- Эстетикалық ;

- Зауыт пен дәріхана өндірісі шарттарында дайындау процессінің қарапайымдылығы.

Енгізу орнына байланысты ректальды, вагинальды және таяқшалар болып бөлінеді. Дене қуысының құрылысы мен ерекшеліктеріне баланысты суппозиторийлерге сәйкес геометриялық пішін мен көлем береді [92, 88-91].

Кейбір жетілдірілген технологиялық ерекшеліктерімен ректальды суппозиторийлер елеулі ғылыми – тәжірибелік қызығушылық тудырады [87]. Соңғы уақытта осы аймақта жүргізілген негізгі зерттеулердің қысқаша сипаттамасын беру тиімді болады.

Лиофилизирленген суппазиторийлер тік ішектің шырықты қабатында аздаған мөлшердегі сұйықтықта тез ыдырайды, белсенді компоненттің шығу жылдамдығына ықпал етеді. Бұл әсері олардың кемікті құрылымы мен үлкен ішкі беткейіне байланысты. Дайындалуы эксципиенттер мен дәрілік заттардан тұратын, сулы суспензиялар немесе эмульсиялардың терең мұздатуына негізделген.

Кеуекті суппозиторийлер белсенділігі мен технологиялық сипаттамасы бойынша лиофилизирленген суппозиторийлерге ұқсас, бірақ,

олардан дайындалу технологиясы бойынша ерекшеленеді, онда балқытылған массаны қалыпқа құйып, ары қарай вакуумдайды.

Қуыс суппозиторийлер эмульсия, суспензия немесе ерітінді түрінде жиналған дәрілік заттардың тез шығуына қабілетті.

Көпқабатты суппозиторийлер негізінің әртүрлі қабатында орналасқан дәрілік заттардың біртіндеп шығуымен шартталған интервалды тиімділік есебінен жоғары терапиялық тиімділікті қамтамасыз етеді. Бұндай суппозиторийлерді дайындау технологиясы жеткілікті түрде әртүрлі болады.

Қабықпен көмкерілген суппозиторийлер дәрілік заттардың жеткізуін бақылауға қабілетті. Суппозиторийлерді капсулаға салған жағдайда, белсенді компоненттің диффузиясы баяулайды [82, 74, б. 11-14; 78].

Қазіргі таңда аса перспективті дәрі түрі дәрілік заттары бар, микрокапсулаға немесе микросфераға салынған суппозиторийлер, бұл әсер ететін компоненттің шығу жылдамдығын нақты реттеуге ықпал етеді [79].

Боялған суппозиторийлер әртүрлі фармакологиялық топтарды визуальды идентификациялау мен компоненттерінің қышқылдануы немесе деструкциясын тудыратын, белгілі спектрдегі сәулелерден қорғау мақсатында тағайындалады. Суппозиторийлерді бояу үшін тұрақтылығы жоғары, пигментті бояғыштар қолданылады: титан оксиді, темір, алюминидің органикалық лактары, кальций, магний, хризолит, индиготин және т.б. медициналық тағайындалуға рұқсат етілген заттар.

Көпіршікті суппозиторийлер шырышты қабат сұйықтығымен жанасқан кезде, көптеп көпіршік түзеді, бұл ішектің терең зоналарына дәрілік заттардың біркелкі және жылдам енуіне ықпал етеді. Көпіршік түзу суппозиторийлер негізіне органикалық қышқылдар тұздары мен сілтілі металл гидрокарбонатының енуімен шартталған [80, 81].

Қазіргі таңда суппозиторийлер негізі ретінде табиғи және синтетикалық заттарды көптеп қолданады. Сонымен қоса, олардың ассортименті жеткіліксіз, өйткені, биофармацевтикалық зерттеулер суппозиторийлерді «әмбебап» тасымалдаушысын іздеу перспективасыз екендігін дәлелдеді. Ректальды енгізуге арналған әрбір нақты дәрілік зат үшін, қажетті жылдамдықты, шығу толықтығы мен сіңірілуін қамтамасыз ететін, негізге жеке таңдау жүргізіледі, және де, құрылымдық – механикалық көрсеткіштер, сақтау кезінде физико – химиялық тұрақтылығына таңдау жүргізіледі [82].

Липофильді негіздің тұрақтылығын арттыру және қышқылдығын тежеу үшін антиоксиданттар қолданылады: бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, галлон қышқылының пропилді эфирі, аскорбинпальмитат және олардың комбинациялары, және де, олардың синергирлейтін заттармен – лимон, этилендиаминтетрауксусты қышқылдар және т.б. қоспасы мүмкін болады [83].

Суппозиторийлерді енгізген кезде негіздің белгілі компоненттері шығу мен сіңу процесстерін жылдамдату немесе баяулата алады. Негіз бен дәрілік заттар арасында, сутекті, ковалентті, ван – дерваальсовты әртүрлі байланыстар

орнайды, бұл дәрілік заттар ерігіштігіне ықпал етіп, дәрі пішінінен босап, сіңірілуіне немесе керісінше, тежелуіне ықпал етеді. Бұл құбылыстар негіз бен дәрілік заттар компонентінің химиялық құрамына байланысты. Әдетте, дәрілік заттарды суппозиторийлер негізіне сулы немесе майлы ерітінділер түрінде енгізеді. Егер дәрілік зат гидрофобты және гидрофильді қасиетке ие болса, онда оны мұқият ұсақтап, суспензия түрінде енгізеді. Эфир майларын, сұйық, қою, құрғақ экстракттарды жиі қолданады, соңғыларын концентрацияланған ерітінді түрінде енгізеді.

ЕФ суппозиторий құрамындағы дәрілік заттар сапасын екі жалпы фармакопейлық мақала регламенттейді: «ректальды қолдануға арналған дәрілік заттар» мен «Вагинальды қолдануға арналған дәрілік заттар» [63, б. 293-295].

Суппозиторий сапасын бақылау келесі көрсеткіштер арқылы жүргізіледі: [76, б. 116; 77, б. 496]:

- сипаттамасы;
- идентификациясы;
- құрамы;
- орташа массасы мен масса біркелкілігі;
- құрамының біркелкілігі ;
- балқу температурасы;
- толық деформация уақыты;
- еруі;
- бөгде қоспалар;
- микробиологиялық тазалығы;
- сандық анықтамасы.

Ректальды және вагинальды қолдануға арналған дәрілік заттарда қажеттілігі болған жағдайда қышқылдылығын, қышқылдану сандары мен бөлшектерінің көлемін бақылайды.

Суппозиторийлердің біркелкілігін көлденең кескінде визуальды анықтайды. Кескінде бүршіктер болмауы тиіс, ауа серіппе немесе ойықтардың болуына рұқсат етіледі.

Орташа массадан ауытқу $\pm 5\%$ жоғары болмауы тиіс. Орташа салмағын анықтау, «Дәрілік затты мөлшерлеу бірлігі үшін салмақтың біркелкілігі» ЕФ мақаласында көрсетілгенге сәйкес болуы тиіс.

Ректальды дәрілік заттарда әсер етуші заттардың құрамының біркелкілігін анықтау жеке мақалада көрсетілуі тиіс, басқа ескертулер болмаған жағдайда «Әсер етуші заттар құрамының біркелкілігі» ЕФ талаптарын сақтау тиіс.

Липофильді негізде жасалған суппозиторийлер үшін, балқу температурасын анықтайды, ол жеке мақалаларда ескертулер болмаса, 37°C жоғары болмауы тиіс. Суппозиторийлер үшін толық деформация уақытын анықтайды, басқа ескертулер болмаса, ол 15 минуттан көп болмауы тиіс.

Гидрофильді негізде жасалған суппозиторийлер үшін еру уақытын температурасы $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 50 мл суы бар, сыйымдылығы 100 мл ыдыста жүргізіледі. Ыдысты әрбір 5 минут сайын, еруге дейін сынама мен

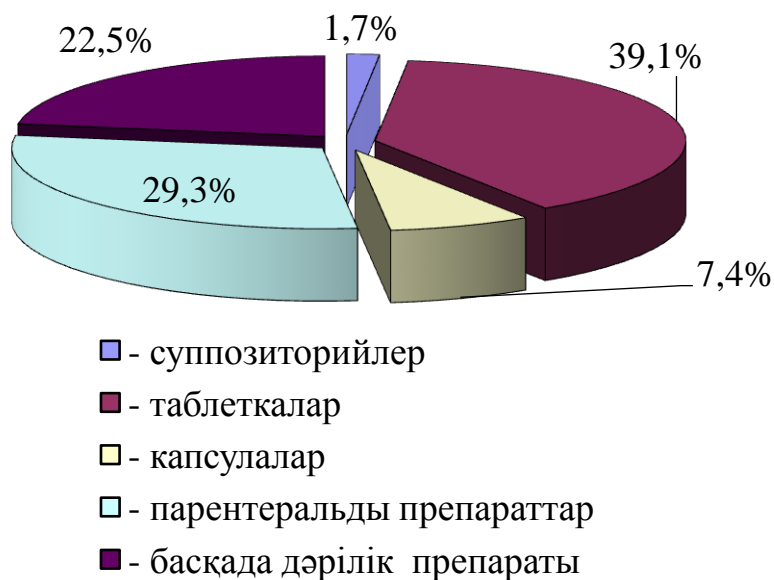
сұйықтықтың айналмалы қозғалыста болуы үшін шайқайды. Еру уақыты 60 минуттан көп болуы тиіс.

Анықталатын заттардың сандық құрамы граммен, миллиграммен немесе бір суппозиторийдегі әсер ету бірлігімен немесе пайызбен көрсетіледі.

Қарастырылған материал Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы «Ректальды қолдануға арналған дәрілік заттар», «Вагинальды қолдануға арналған дәрілік заттар» жалпы фармакопеялық мақалалар бөлігінің негізіне салынған [30, б. 29-32; 82].

Суппозиторий түрінде дәрілік заттарды қолданудың кең мүмкіндіктері соңғы жылдары барлық елде оларға деген сұранысты арттырды. Қазіргі таңда ҚР фармацевтикалық нарығында суппозиторий номенклатурасын кеңейту мен өндірістік шығарылымын арттыру тенденциясы байқалуда, бұл инъекциялық дәрі түрлерін ректальды дәрі түрлеріне алмастырумен байланысты болуы мүмкін [73, б. 5203-5214].

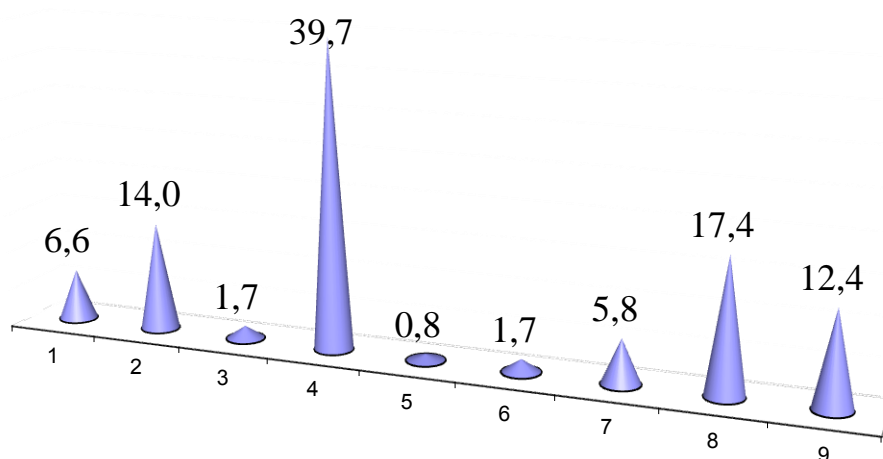
Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік заттардың маркетингтік талдауы бойынша, суппозиторий түріндегі дәрілік препараттар үлесі 1,7% (сурет 1) екендігін көрсетті, сонымен бірге, ректальды тағайындалатын суппозиторийлер саны басым (63,9%) [93].



Сурет 1 – ҚР нарығындағы әртүрлі дәрілік заттар үлесі

2 суретте әртүрлі терапиялық әсерге ие, берілген дәрі түріндегі дәрілік препараттардың ассортименті көрсетілген: жергілікті (жансыздандыру, іш айдау, қышуға қарсы, антисептикалық, микробқа қарсы және басқалары) және жалпы (анальгетикалық, спазмолитикалық, андромиметикалық, ұйқтататын және басқалары). Жоғары молекулалы қосылыстарды ректальды енгізу мүмкін, мысалы, инсулин және гепарин. Дәрілік заттарды ректальды енгізу кардиологиялық тәжірибеде, және де, ауырсынусыз премедикация жүргізу үшін табысты қолданылуда [72, б. 2231-2335].

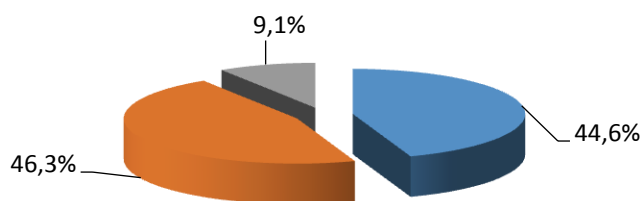
- 1 – асқорыту жолдарының ауруларын емдеу
- 2 – жүрек – қан тамыр ауруларын емдеу үшін
- 3 – тері ауруларын емдеу үшін
- 4 – жыныс несеп жүйесін емдеу үшін
- 5 – жүйелі қолдану үшін гормондар
- 6 – микробқа қарсы дәрілер
- 7 – иммуномодуляторлар
- 8 – сүйек – бұлшықет жүйесін емдеу үшін
- 9 – нерв жүйесінің ауруларын емдеу үшін



Сурет 2 – АТХ – жіктелуіне сәйкес ҚР нарығындағы суппозиторийлер түріндегі дәрілік заттар

Республиканың фармацевтикалық нарықтың негізгі бөлігін тең деңгейде алыс және жақын шет елдердің өнімі құрайды (сурет 3). Басты импортерларға Ресей (28,1%), Молдова (14,9%), Франция (9,1%) және Германия (8,3%) жатады. Лер түріндегі отандық препараттарды ПК «Қызыл Май» фирмасы, «ФитОлеум» ЖШС, НПО «Эфматол» ЖШС шығарады. Аталған компаниялар өсімдік тектес бірегей дәрілік препараттарды шығаратын компанияларға жатады. Қазақстан Республикасында суппозиторийлерді өндіру көлемді емес екендігін айта кету қажет, бұл берілген дәрі түрін шығару бойынша қазақстандық өндірушілер үлесін үлкен перспективаларды ашады [72].

Өндіруші - елдерге байланысты ҚР нарығындағы дәрілік заттар суппозиторийлерінің салыстырмалы анализі



- алыс шетелдерде өндірілетін дәрілік препараттар
- - жақын шетелдерде өндірілетін дәрілік препараттар
- Қазақстан Республикасында өндірілетін дәрілік препараттар

Сурет 3 – Өндіруші – елдерге байланысты ҚР нарығындағы дәрілік заттар суппозиторийлері

Диссертациялық жұмыстың әдебиеттерге шолу бөлімінен тұжырым

Әдебиеттер деректерін жалпылағанда, өсімдік экстрактысы негізінде, биологиялық әсер ету кешеніне ие, дәрілік препараттарды жасау фармацевтикалық технологияда перспективті ғылыми бағыт болып саналатынын атап өту қажет. Қазақстанда алыпты шикізат базасының болуы, биологиялық белсенді заттар құрамының жоғарылығы, өсімдік тектес нысандарды, препараттардың фитохимиялық өндірісінде басты орынға қояды. Осыған байланысты, тиімділігі жоғары, қауіпсіз, қымбат емес бірегей дәрілік препараттарды алу көзі ретінде батпақты иір мен үлкен жолжелкен аса қызығушылық тудыруда. Жоғарыда зерттеу нәтижелеріне қарағанда, суппозиторийлер дәрілік заттар номенклатурасын кеңейтудің жаңа мүмкіндіктерін ашатын, фармако – технологиялық сипаттағы кешенді артықшылықтарға ие, перспективті дәрі түріне жатады деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Әсер ететін заттар

Батпақты иір (Acorus Calamus L.) тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракты (АНҚ жобасы). Батпақты иір тамырсабақтарынан критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстракт, май түріндегі қою масса, түсі ашық қоңырдан қою қоңыр жасыл реңді өзіне тән иісі мен ащы дәмі бар. Негізгі әсер етуші зат - камфора, α - пинен [94].

Үлкен жолжелкен жапырағының (Plantago major L.) көмірқышқылды экстракты (АНҚ жобасы). Үлкен жолжелкен жапырақтарының критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстракт, май түріндегі қою масса, түсі ашық-қоңырдан қою-қоңырға дейін, жасыл реңкті, өзіне тән әліз иісі бар. Негізгі әсер етуші заттар - β – ситостерол, лупеол.

Көмекші заттар

Какао майы (Cacao Butter) ҚР МФ I, 3 т, 390 б. – әлсіз жағымды иісті, ақшыл – сарғ түсті қатты зат, әдетте 25°C – дан төмен температурада морт келеді. Егер какао майы нығыздау арқылы алынған болса, онда жұмсақ шоколад дәмді, экстракция арқылы алынған болса, дәмі әлсіз болып келеді [95].

Қатты май (Adeps solidus) ҚР МФ I, 2 т, 276 б. – ақ немесе ақ түсті дерлік нәзік балауыз тәрізді масса. 50 °C температураға дейін қыздырғанда түссіз немесе сәл сарғыш түсті сұйықтық түзіп балқиды [96].

Қатты парафин (Paraffinum solidum) ҚР МФ 3 том 437 б. – әдетте мұнайдан алынатын қатты қаныққан көмірсутектердің қоспасы болып табылады, құрамында лайықты антиоксидант болуы мүмкін [97].

Полиэтиленоксид 400 (Polyethylenoxydum 400, Polyethylene Glycol 400) British Pharmacopoeia 2000. ҚР УФМ-1108-2004, Түссіз немесе әлсіз сары түсті мөлдір тұтқыр өзіне тән иісі бар сұйықтық. Гигроскопиялық қасиетке ие. Тазартылған суда, ацетонда және 95% этил спиртінде өте оңай ериді, диэтил эфирінде мүлдем ерімейді [99].

Полиэтиленоксид 1500 (Polyethylenoxydum 1500, Polyethylene Glycol 1500) British Pharmacopoeia 2000. Ақ, сарғыш немесе сұр түсті балауыз тәрізді бөліктер, ұнтақ немесе тығыз масса. Тазартылған суда, 95 % этил спиртінде және хлороформда ериді, диэтил эфирінде мүлдем ерімейді [99, 45 б.].

Витепсол W-35 (Witepsol) ТШ 3-2004.

Витепсол W-35 балқу температурасы 33,5 - 35,5°C табиғи тағамдық C₁₂ - C₁₈ май қышқылдарының триглицеридтері мен аз мөлшерде осы қышқылдардың моно - және диглицеридтерінің қоспасы. Ақ немесе сарғыш - ақ түсті балауыз тәрізді, сынғыш бөліктер, гранулалар немесе пластинкалар. Қыздырғанда сарғыш, майлы, тұтқырлығы төмен сұйықтыққа айналады. Өзіне тән иісі бар. Эфирде, хлороформда, бензолда, трихлорэтиленде және тағы басқа органикалық еріткіштерде ериді, суда мүлдем ерімейді [99, 45 б.].

Твин - 80 (Tween - 80) ҚР МФ I, 2 т, 432 б. – майлы, сарғыш немесе қоңырлау - сары мөлдір сұйықтық [101].

Күнбағыс майы (Oleum Helianthi) МЕМСТ Р52465-2005 – ашық-сары түстен сары түске дейінгі түстегі майлы сұйықтық, дәмі майлы, жағымды. Спиртте аз ериді, эфир, хлороформ, бензин және скипидарда жеңіл ериді.

2.2 Зерттеу әдістері

Зерттеудің физика-химиялық әдістері

Суппозиторийлердің физика-химиялық көрсеткіштерін анықтау: орташа массасы, балқу температурасы, толық босап шығу уақыты, сандық анықтауы (ҚР МФ).

Зерттеудің химиялық әдістері

Сандық анықтау әдістері

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

Қоспаларға шектік сынақтар жүргізу әдістері

- ауыр металдарды анықтау (ҚР МФ т.1, 2.4.8 бөлімі)

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

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

Фармако-технологиялық зерттеулер

- сипаттамасы;

- идентификация;

- орташа массасы және массаның біркелкілігі - ҚР МФ (т.1, бөлім - 2.9.5);

- құрамының біркелкілігі;

- балқу температурасы немесе толық босап шығу уақыты температура - ҚР МФ (т.1, бөлім - 2.2.15);

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

- сандық анықтау ҚР МФ (т.1, бөлім 2.9.7).

Микробиологиялық әдістер

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

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

Биологиялық зерттеу әдістері

- жедел және созылмалы уыттылықты анықтау [4,80]

- арнайы биологиялық белсенділікті анықтау [81]

Әдістердің қысқаша сипаттамасы

Жұқа қабаттағы хроматография

Хроматографиялық талдау шарттары

«Silufol» немесе «Сорбфил» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 5 x 15 см өлшемде, жолақ түрінде 10 мкг зерттелуші және салыстыру ерітіндісін жағады. Пластинканы бензол – этилацетат – ацетон (96:8:1) еріткіштер жүйесі бар камераға орналастырады. Еткіштер фронты старт

сызығынан шамамен 14 см өткен кезде, пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіреді, содан кейін 10% күкірт қышқылының сулы – спиртті ерітіндісін сеуіп, ауада кептіріп, күндіз қарайды.

Хроматографиялық камералар

ЖҚХ үшін бөліну вертикальды Twin Through Chamber (CAMAG) (Licence Med. AC AD., Польша) хроматографиялық камерасында жүргізілді [100].

Адсорбенттер

«Silufol» немесе «Сорбфил» арналған әйнекті пластинкалар.

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

Әдебиеттерде, ҚР МФ, басылымдарында келтірілген стандартты (физика-химиялық, технологиялық, биофармацевтикалық, микробиологиялық және биологиялық) әдістер және құралдар қолданылды.

Зерттеудің физикалық әдістері

Суппозиторийлердің орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау. Суппозиторийлердің орташа салмағын және орташа салмақтан ауытқуды анықтау MC 210S аналитикалық таразысында (Sartorius, Германия) фармакопепялық 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, 1 т. (2.2.15) анықтадық. Суппозиторийлердің балқу температурасы 37°C аспайды.

Суппозиторийлердің эсер етуші заттардың біркелкілігін ҚР МФ I, 1 т. (2.9.6, В тесті) әдісі бойынша анықтадық. Суппозиторийлердің біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыладық. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.

Суппозиторийлердің және олардың негіздерінің қату температурасын ҚР МФ I, 1 т. (2.2.18) әдісі бойынша анықтадық.

Толық деформациялану уақытын ҚР МФ I, 1 т., (2.9.2) әдісі бойынша анықтадық. Толық деформациялану уақыты 15 мин аспайды [101].

Зерттеудің физика – химиялық әдістері

Сапалық талдау әдістері. Жұқа қабатты хроматография (ҚР МФ I, 1т., 2.2.27) [101].

Сандық талдау әдістері. Газды хроматография (ҚР МФ I, 1т., 2.2.28) [101].

Дәрілік қалыптан — суппозиторийлерден эсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығы мен толықтығын анықтау – Крувчинский бойынша тепе – теңдік диализ әдісімен С-100 маркалы целлофаннан жасалған жартылай өткізгіш мембрана арқылы 37±2⁰С температурада жүргізілді. Зерттеуді жүргізу үшін 1 суппозиторий аталған сыйымдылыққа салынды. Аликвотаны 50,0 мл өлшеуіш колбаға салып, көлемді 95% этил спиртімен жеткізіп, араластырып, қағаз фильтрмен филтрледік [102].

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 [102, б. 32-33].

Зерттелетін сұйықтықтың оптикалық тығыздығын Cary 50 Scan спектрофотометрінде 10 мм қалыңдықтағы кюветада 268 нм толқын ұзындығында, салыстырмалы ерітінді қатысында зерттедік [102, б. 32-33].

Зерттеудің микробиологиялық әдістері

Микробиологиялық тазалыққа сынау

Микробиологиялық тазалыққа сынау ҚР МФ I, 1 т., 2.6.12, 2.6.13 келтірілген «Микробиологиялық тазалыққа сынау» бойынша жүргізілді.

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 [103].

Микроорганизмдердің препараттарға сезімталдығын анықтау әдісітері

Микробиологиялық тазалыққа зерттеулерді ламинарлы бокс (биологиялық қауіпсіздік кабинеті AC2-4E1 «Esco», Индонезия) шарттарында қатаң асептикалық жағдайда Петри табақшасына екі қабатты себу әдісімен жүргізілді [107].

Препараттың микробиологиялық ластануы деңгейін бағалау: 1 г экстракттағы аэробты мезофильді бактериялардың (ТАМС) жалпы санын, дрожж тәрізді және зеңдердің (ТҮМС) жалпы санын және *Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa* бактерияларының болмауын анықтау. Ректальды қолдануға арналған дәрілік заттардың сулы үлгілерінің 1 г аэробты микроағзалардың (ТАМС) жалпы санынан – 10^3 КОЕ (колония түзетін бірліктер) көп емес, дрожж тәрізді және зеңдердің жалпы санынан (ТҮМС) – 10^2 КОЕ) көп емес мөлшерде рұқсат етіледі [107, б. 81].

Аэробты микроағзалардың жалпы санының тіршілікке қабілеттілігі әдісінің жарамдылығын тексеру үшін, тест – штаммдар ретінде Американдық мәдениеттер жиынтығының келесі микроағзаларын қолданды (АТСС): *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027, *Bacillus subtilis* АТСС 6633, *Candida albicans* АТСС 10231, *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404 [107, б. 81].

Зерттеудің биологиялық әдістері

Алынған дәрілік қалыптардың жалпы токсикологиялық әсерін және спецификалық белсенділігін анықтау

Жаңа дәрілік препаратты жасауға арналған барлық бастапқы шикізаттар Фармакопоялық баппен регламенттелген, сондықтан клиникаға дейінгі және клиникалық толық бақылаудан өткізілген. Осыған орай биологиялық зерттеулерге препараттың өзі алынды [104, б. 46].

Клиникаға дейінгі зерттеулердің мақсаты батпақты иіртамырсабақтарының және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» ректальды суппозиторийлерінің қауіпсіздігін және биологиялық белсенділігін анықтау [104, б. 46].

Материалдар мен зерттеу әдістері. Клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу үшін батпақты иіртамырсабақтарының және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» ректальды суппозиторийлерінің бірнеше сериясынан үлгілер алынды. Зерттеулер келесі көлемде жүргізілді:

Жануарлар түрлері: ақ тексізтышқандар (аталық және аналық), ақ тексіз егеуқұйрықтар.

Қолданылған жануарлардың жалпы саны: тышқандар –80; егеуқұйрықтар – 80.

Уыттылық әсерлерін зерттеу.

Препараттардың қабынуға қарсы және жараны жазатын белсенділігін анықтау

Зерттеу әдістері

Зерттелетін экстракттардың және суппозиторийлердің жедел уыттылығын зерттеу Фармакологиялық Комитеттің әдістемелік нұсқаулықтарына сәйкес және жаңа дәрілік заттарды клиникаға дейінгі зерттеудің жетекші әдістемесі негізінде жүргізілді. Экстракттың және суппозиторийлердің жедел уыттылығын зерттеу тәжірибесі дені сау, бір жынысты, бір жастағы, дене салмақтары 18,0-22,0 кұрайтын, 80 ақ тышқандарға және 80 егеуқұйрықтарға жасалды. Бұл ақ тышқандар арнайы ҚазҰМУдың стандартталған виварий жағдайында өсірілген және алдын ала 14 күн карантиннен өткен. Эксперимент 5 топты құрады, әр топқа 5 жануар алынды. Жедел уыттылықты анықтау үшін көмірқышқылды экстракты 10% сулы ерітінді дайындалып, арнайы металлдан жасалған зонд көмегімен жануарлардың асқазандарына бір рет енгізілді. Салыстырмалы 1 топ жануарларына 1 мл тазартылған су, ал зерттеу тобы тышқандармен егеуқұйрықтарға көлемі 1 мл аспайтын, құрамында 500, 1000, 2000, 4000, 5000, 6000, 6500 мг/кг бар экстракттың сулы ерітінділерін және суппозиторийлердің ерітіндісі берілді.

Батпақты иір тамырсабағы мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттың және супозиторийлердің спецификалық зерттеулер - қабынуға қарсы белсенділігін анықтаудан бастадық.

210-240 г. сызықты емес жыныстық жетілген егеуқұйрық аталығына, циклооксигеназа жүйесіне экстракттардың әсерін бағалау үшін, каррагенин инъекциясы тудырған жедел экссудативті қабыну үлгісінде жүргізілді.

Жедел каррагенинді ісік егеуқұйрықтардың артқы аяғының апоневрозына субплантарлы 0,1мл 1% каррагенин ерітіндісін енгізу нәтижесінде пайда болды [138].

Зерттеудің келесі кезеңі батпақты иір тамырсабағы мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды қою экстрактының және супозиторийлердің

жараны жазатын, қабынуға қарсы әсерін зерттеу үшін салмағы 220-240 г егеуқұйрықтарға барбамил наркозымен арқаны жүндері тықырланып алынған бөлігінде ұзындығы 5.0 см, өлшемі 5x3 см² кескін жасайды. Сол мезетте аралығы 1.0 см тігіс салады. 50 мг/кг мөлшерінде иір тамырсабақтарының және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды қою экстракттарының қабынуға қарсы әсер ететіндігін ескере отырып, осы мөлшерді жараны жазу белсенділігін зерттеу үшін таңдалды және де осы әдіспен супозиторийлердің жараны жазу және қабынуға қарсы белсенділігі зерттелді.

3 ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНАН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫ КРИТИКАЛЫҚ НҮКТЕГЕ ДЕЙІН КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКЦИЯЛАУДЫҢ ОҢТАЙЛЫ ӘДІСІН ЖАСАУ

3.1 Үлкен жолжелкен жапырақтарынан биологиялық белсенді заттарды критикалық нүктеге дейін көмірқышқылды экстракциялау үрдісіне әсер ететін факторларды зерттеу

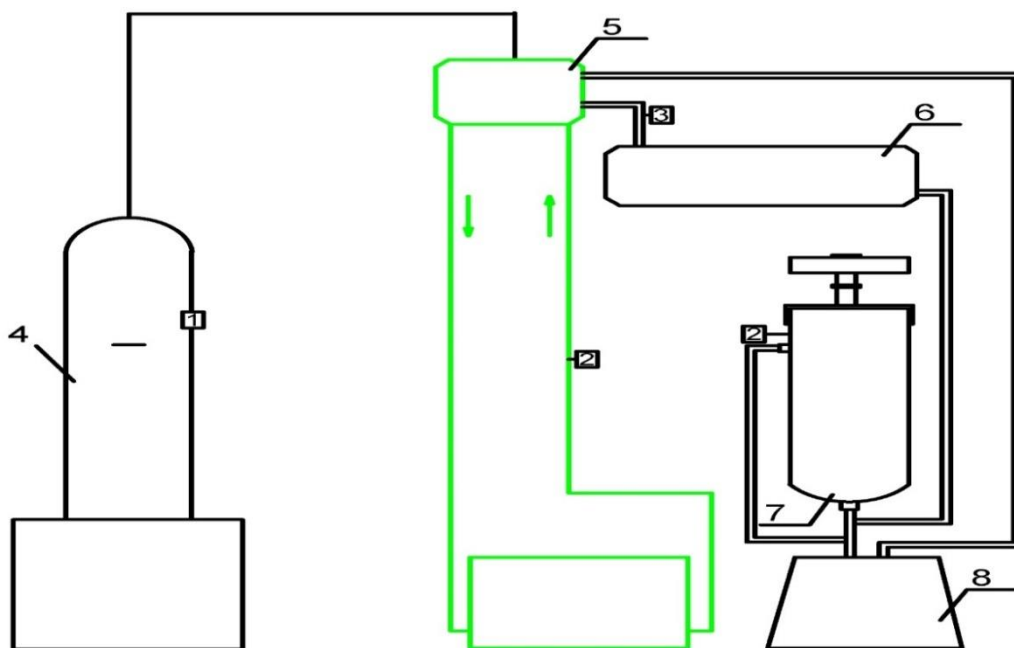
Сұйық көмірқышқылымен дәрілік өсімдік шикізаттарды 70 атм. қысымға дейін және 30,5°C температура өңдеуді критикалық нүктеге дейінгі шарттарда экстракциялау дейді. Мұнда биологиялық белсенді заттар жасуша мембранасынан шайылып, сұйық фазаға өтеді [84, б. 656].

Критикалық нүктеге дейінгі шарттардағы көмірқышқылды экстракттар спиртте, майларда, пропиленгликольде жақсы еріп, эмульсиялар мен гельдерде қабат түзбейді [85, б. 620].

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

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

Сонымен қатар бұл өндіріс орны көмірқышқылды экстракция тәсілімен экстракттар алу мақсатында қондырғылар жинайды. Оның ішінде АКЭҚ-5 т қондырғысы құрастырылған (сурет 4).



Сурет 4 - АКЭҚ - 5 т қондырғысының сызбасы

Қондырғының техникалық сипаттамасы 1 кестеде берілген.

Кесте 1- АКЭҚ-5 т қондырғысының техникалық сипаттамасы

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

Көмірқышқылды экстракциялау қондырғысының конструкциясы тасымалдауға қолайлы және орнатуға жеңіл. Қондырғы адам өміріне қауіпсіз шарттарда ғылыми - зерттеу жұмыстарын жүргізуге мүмкіндік береді [86, 14-17 б.].

Үлкен жолжелкен жапырақтарынан көмірқышқылды экстракт алу өндірісінің технологиялық және құрал-жабдық сызбалары 5, 6 суреттерде берілген.



Сурет 5 – Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық сызбасы, бет 1



Сурет 5, бет 2

Кезең 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), көмірқышқыл газдың көлемі бақыланады.

Кезең 2. Шикізатты кептіру сатысы. Кептіргіш. Бұл сатыда кептіру уақыты, температура, бөлмені желдету дәрежесіне бақылау жасалады.

Кезең 3. Шикізатты ұсақтау. Диірмен, таразы. Ұсақталу дәрежесі, массаның біркелкілігі бақыланады.

Кезең 4. Шикізатты елеу. Виброелеуіш. Елеуіш саңылауларының көлемін, массаның біркелкілігі бақыланады.

Кезең 5. Жинақтағыштарды экстрактор газымен толтыру. Жинақтағыштар. Жүктелген газдың көлемін бақылау.

Кезең 6. Экстракциялау. Көмірқышқылды экстрактор. Газ көлемін, шикізат салмағы, температура, қысым, и экстракциялау уақыты бақыланады.

Кезең 7. Экстракты сығу. Экстракт үшін сығымдылық. Қою экстракт массасы бақыланады.

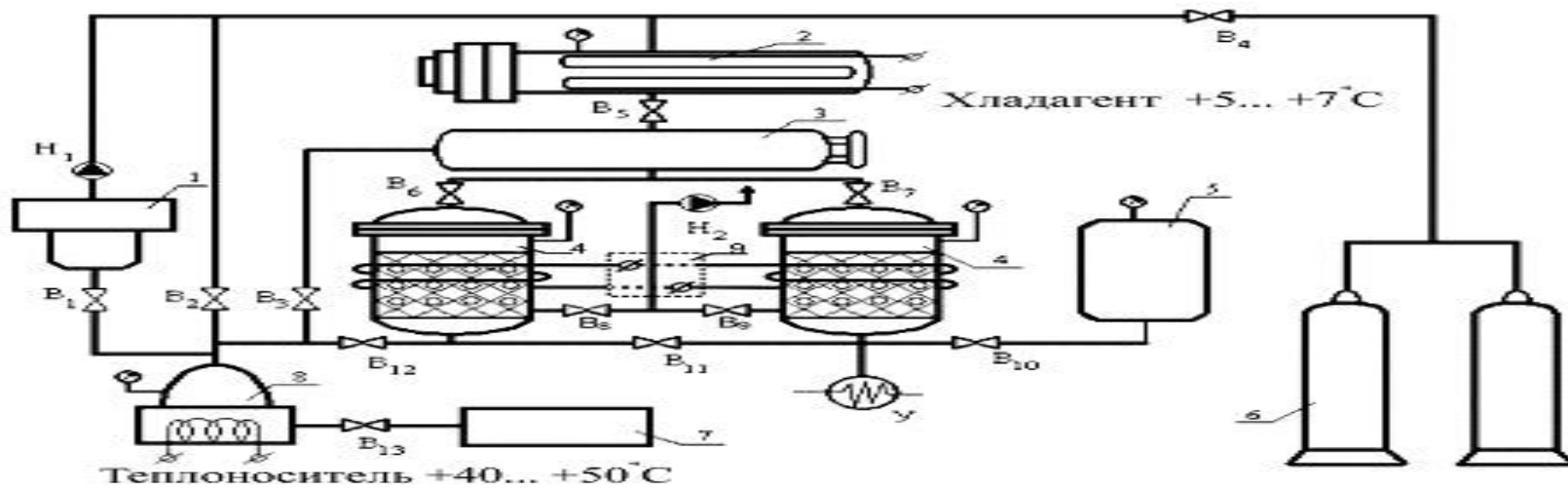
Кезең 8. Көмірқышқылды экстракты сусыздандыру. Вакуумды буландырғыш, су моншасы. Вакуум деңгейі, температура бақыланады.

Кезең 9. Экстрактарды флакондарға құю, этикеткалар жапсыру. Флакондарды қаптаушы автомат. Флакондардың жабылуының тығыздығы, этикетканы таңбалау дұрыстығы бақыланады.

Кезең 10. Флакондарды қорапқа қаптау. Қораптаушы автомат. Комплектілік, таңбалау дұрыстығы (серия нөмірі, жарамдылық мерзімі) бақыланады.

Кезең 11. Қораптарды жәшікке орау. Орау автоматы. Жәшіктегі қалташалар аны, баспаның дұрыстығы бақыланады.

Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтіп, карантинге жіберіледі.



1 – газгольдер	7 – экстракты жинағыш
2 – конденсатор	8 – буландырғыш
3 – жинағыш	9 – генератор
4 – экстракторлар	V ₁₋₁₃ – вентильдер
5 – пульсатор	H ₁ - жоғары қысым насосы
6 – баллондар	H ₂ - вакуум-насос

Сурет 6 - Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқшқылды экстракты өндірісінің құрал-жабдық сызбасы

Технологиялық үрдісті мазмұндау

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

Көмірқышқылды экстракттар алу үшін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде үлкен жолжелкеннің жапырақтары қолданылды [87, 88].

Үлкен жолжелкен жапырақтарын өлшеуі арнайы өлшем бөлмелерінде «МАССА-К» Ресей фирмасының ВЭМ-150 маркалы медициналық нақты таразылары қолданылып жүргізіліп, жарылғыштықтан қорғау жасалған барлық мәліметтер тіркеліп, шикізатты өлшеу хаттамаларына жазылды.

Үлкен жолжелкен жапырақтары ұнтақтағыш қондырғыда көлемдері 0,12-0,15 мм өлшемге дейін ұнтақталды. Ұнтақтау кезінде қабылдағыштан таразыға салатын және бастапқы шикізатты вакуум көмегімен салып және шығару герметикалық жүйелері қолданылды. Бастапқы және үгітіліп еленген шикізатты тасымалдау кезінде тозаңды үрдістерді болдырмау үшін силикон манжеттер қолданылды [105].

Көмірқышқылды экстракт алу үшін экстракторға кептірілген, ұнтақталған үлкен жолжелкен жапырақтары толтырылды және экстрактордың қақпағы герметикалы жабылды.

Конденсатор арқылы, стандартты көмірқышқылды газ сауыттан, жинақтайтын ыдысқа жіберілді, вентиль қондырғысының жүйесі ашылып және көмірқышқыл газы экстракторға берілді. Экстрактордағы үлкен жолжелкен жапырақтары бойымен экстрагент ағылып отырып, өсімдік жасушасындағы липофильді құрамын мицелла түрінде сығындап, буландырғышқа түседі.

Буландырғыш камерада мицелланың экстрактқа және көмірқышқыл газына бөліну үрдісі жүргізілді [106].

Экстракт және көмірқышқылға мицелланы айыру үрдісі буландырғыш камерасында жүргізілді [106, б. 38-40].

Бөлініп шыққан көмірқышқыл газы конденсатор арқылы қайтадан жинақтағыш ыдысқа айдалды [106, б. 38-40].

Экстракциялау үрдісі герметикалық жағдайда 2 - 4 сағат бойы жүргізіліп, жасушалардың липофильді бөлігінің еріткіші тағамдық көмірқышқылы болып табылады [106, б. 38-40].

Экстракциялау мерзімі аяқталғаннан кейін, көмірқышқылының циркуляциясын вентильдер жүйесімен жабу арқылы үрдіс тоқтатылды [106, б. 38-40].

Буландырғышта жинақталған 100% концентрат экстракт, буландырғыштан қабылдағыш ыдысқа (4) құйылып алынды [106, б. 38-40].

Қалдық газ экстрактордан тағы да жинақтағыш ыдысқа айдалды [106, б. 38-40].

Экстрактордың қақпағы ашылып, өңделген шикізат жаңа шикізатқа ауыстырылды [106, б. 38-40].

Алынған экстракт дайындалған шыны құтыларға құйылды, аузы тығынмен жабылды [106, б. 38-40].

Толтырылған шыны құтыларға этикетка жабыстырылды. Этикеткада экстрактарды дайындау орны, субстанция атауы қазақ және латын тілдерінде, субстанция массасы, серия нөмірі, сақтау мерзімі көрсетілді. Құтылар қорапталып, жәшіктерге салынып, карантиндік сақтауға жіберіледі

3.2 Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының сапасын бағалау

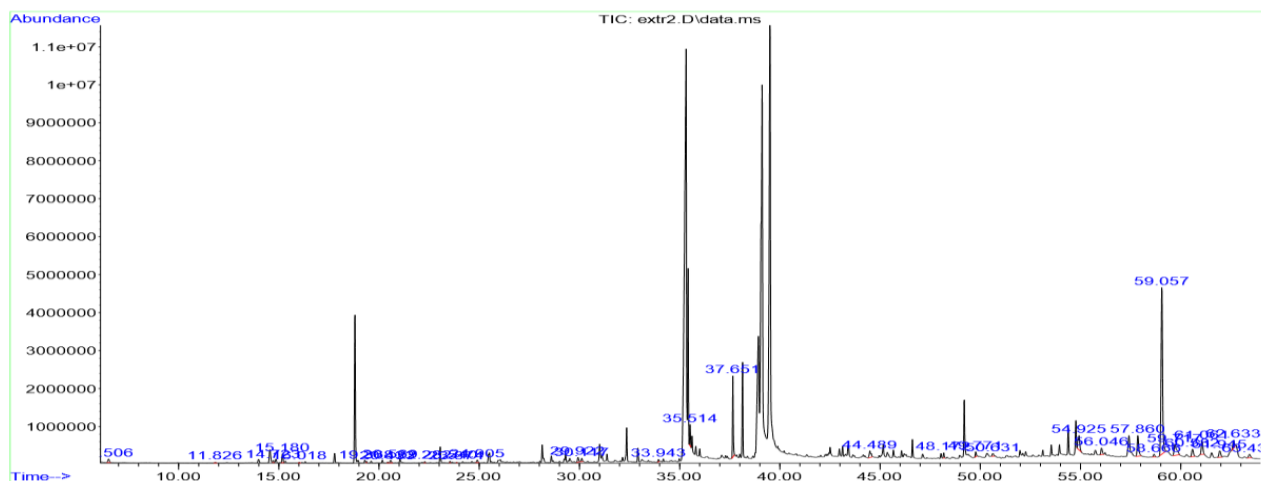
Біздің зерттеулерімізде төмен температура режимінде сұйылтылған көміртек диоксидімен критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған көмірқышқылды экстрактың (қысымы 64 атм, температурасы 20°C дейін) химиялық құрамын анықтау жүргізілді [89, б. 49; 91, б. 520-522].

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

Талдау жағдайлары: сынама көлемі 1,0 мкл, ағынның бөлінуі 1:10, хроматографиялық баған капиллярлы DB - 35MS (Agilent, АҚШ), өлшемдері - 30 м x 0,25 мм, пленка қалыңдығы - 0,25 мкм, баған термостатының температурасы - 40°C–ден бастап (ұсталыну уақыты – 10 минут), жылыту жылдамдығы 10°C/мин 300°C–ге дейін (ұсталу уақыты – 5 минут), буландырғыштың температурасы - 240°C, детектірлеу тәртібі – иондардың мониторингі m/z 34 - 950 диапазонында.

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

Үлкен жолжелкен жапырақтары экстрактының хроматограммасы 7 - суретте келтірілген.



Сурет 7 - Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының хроматограммасы

Хромато-масс-спектрометрия әдісімен зерттеу нәтижесінде үлгі құрамында 30-дан аса компоненттер бар екені анықталды. Көрсетілген барлық компоненттер идентификацияланды және әрқайсысының концентрациясы анықталды.

Үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактының құрамында анықталған заттар 2 - кестеде берілген.

Кесте 2 - Үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамы

№	Ұстау уақыты, мин	Қосылыстардың атауы	Шың алаңы, $\times 10^{-5}$	Проценттік құрамы
1	6.50	Эфкалиптол	44.8	0.76
2	11.82	Туйон	19.2	0.33
3	14.72	Эндо - Барнеол	17.9	0.31
4	15.17	l - Ментон	83.6	1.43
5	16.02	L – α - Терпиниол	8.4	0.14
6	19.36	Карвон	7.0	0.12
7	20.43	α - Копаен	8.6	0.15
8	20.5	Тимол	32.1	0.55
9	22.28	Кариофилен	10.7	0.18
10	23.54	Гумулен	11.8	0.20
11	23.87	(+) – эпи - Бицикросесквифелландрен	5.0	0.08
12	24.90	Кубедол	25.7	0.44
13	29.92	α -Кадинол	54.2	0.92
14	30.11	Терреин	23.2	0.40
15	33.94	Изофитол	17.8	0.30
16	35.51	Пальмитин қышқылы	113.8	1.94
17	37.65	Фитол	503.9	8.59
18	44.48	1-Гептатриакотанол	98.4	1.68
19	49.77	Глобулол	51.0	0.87
20	50.63	Скларал(склареолиделактол)	103.5	1.77
21	54.92	dl-α-Токоферол	184.5	3.15
22	57.85	Стигмастерин	274.9	4.69
23	58.67	Ресибуфогенин	32.4	0.55
24	59.05	β-Ситостерол	2588.6	44.1
25	59.71	Ацетат фитола	244.4	4.17
26	60.59	Германикол	132.9	2.27
27	61.06	β-Амирин	246.2	4.20
28	61.95	Фарнезил бромид	104.3	1.78
29	62.63	Лупеол	638.2	10.9
30	63.42	Холест-4-ен-3-он	63.3	1.08

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы

көрсеткіштер бойынша сапалық спецификация құрастырылды, тіркеме А көрсетілген (3 кесте) [93].

Критикалыққа нүктеге дейінгі жағдайда алынған үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысының компонентті құрамының ерекшелігі, оның құрамындағы әртүрлі құрылымды терпендер мен терпеноидтардың, фитостерол, стерин, стероид, Е дәрумені мен май қышқылының болуында. Негізгі компоненттеріне әртүрлі биологиялық белсенділікке ие фитостерол β -ситостерол құрамы - 44.1%, тритерпеноид лупеол - 10.9%, дитерпеноид фитол - 8.59% және оның ацетаты - 4.17 %, стерин стигмастерин - 4.69%, тритерпен β - амирин - 4.20% жатады.

Осылайша, хромато – масс – спектрометрия әдісімен, критикалыққа дейінгі шарттарда алынған, үлкен жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамы алғаш рет зерттелді, 30 компонент идентификацияланды, оның негізгілері: β - ситостерол құрамы - 44.1%, лупеол - 10.9%, фитол - 8.59% және оның ацетаты - 4.17%, стигмастерин - 4.69%, β -амирин - 4.20% [114].

Кесте 3 - Үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактының сапа спецификациясы

Көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Ашық – қоңыр түстен, қара – қоңыр түсе дейін жасыл түстес әлсіз өзіне тән иісі бар қою масса.	Визуальды
Ерігіштігі	95% спиртте Р (1:10) және гександа Р, күнбағыс майында ериді.	ҚР МФ І, 1 т., 1.4
Идентификация: β -ситостерол -лупеол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар). 1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ І, 1 т., 2.2.27 Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ І, 1 т., 2.2.27

3-кестенің жалғасы

1	2	3
- каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ І, 1 т.,2.2.27.
Микробиологиялық тазалығы	1 г субстанцияда 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 дрожж және зеңдер (суммалы) рұқсат етіледі, энтеробактериялар мен кейбір грам теріс бактериялар 10^2 көп емес. 1 г субстанцияда Escherichia coli, Staphylococcus aureus, 10 г – Salmonella рұқсат етілмейді.	ГФ РК І, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау: - β-ситостерол - лупеол	20 мг/г кем емес 5мг/г кем емес	Газ хроматографиясы ҚР МФ І, т. 1, 2.2.28. Газ хроматографиясы ҚР МФ І, т. 1, 2.2.28.
Ауыр металдар	0,01 ден көп емес	ҚР МФ І, т. 1, 2.4.8, <i>Adici</i>
Қаптамасы	1 және 2 кг МемСТ 5717- 91 бойынша шыны флакондар. Флакондарда сыйымдылығынан 3 % кем емес кеңістік болуы тиіс.	АНҚ сәйкес
Маркирленуі	Флакондар этикеткасында мемлекеттік және орыс тілдерінде өндіруші - ел, өндіруші - кәсіпорын, оның тауар белгісі мен мекен жайы, масса нетто субстанциясының атауы, сақтау шарттары, дайындалған мерзімі мен жарамдылық мерзімі жазылады.	АНҚ сәйкес
Тасымалдануы	Мемлекеттік стандарт 17768-90Е талаптары бойынша	МемСТ 17768-90Е
Сақталуы	Ауа кірмейтін флакондарда, жарықтан қорғалған жерде 20 °С жоғары емес температурада	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы әсер көрсетеді	

Сипаттамасы. Ашық – қоңыр түстен, қара – қоңыр түске дейін жасыл түстес әлсіз өзіне тән иісі бар қою масса.

Идентификациясы. Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысындағы β -ситостеролды идентификациялау үшін, жұқа кабатты хроматография әдісін пайдаланды (ҚР МФ т. I, 2.2.27).

01 г көмірқышқылды экстрактысына 10 мл *гексан Р* мен *96% спирт Р* (9:1) қоспасын құйып, су моншасында толық ерігенге дейін қыздырады, содан кейін салқындатып, араластырады (сыналатын ерітінді).

«Silufol» немесе «Сорбфил» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 5 x 15 см өлшемде, жолақ түрінде 10 мкг зерттелуші және салыстыру ерітіндісін егеміз. Пластинканы бензол – этилацетат – ацетон (96:8:1) еріткіштер жүйесі бар камераға орналастырады. Еріткіштер жүйесінің фронты старт сызығынан шамамен 14 см өткен кезде, пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіреді, содан кейін 10% күкірт қышқылының сулы – спиртті ерітіндісін бүркіп, ауада кептіріп, күндіз қарайды.

Зерттеуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостерол).

Ескерту. Салыстыру ерітіндісін дайындау.
10 мг β - ситостеролдың СҮ 10 мл 96 % этил спиртінде ерітеді.

1 мл сыналатын ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті боялу пайда болады (терпеноидтар).

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

Жаққаннан кейінгі қалдықты (сульфатты күл) қыздыру кезінде 5 мл 615 г/л *аммоний ацетаты Р ерітіндісінде ерітеді*. Алынған ерітіндіні күлсіз сүзгіш арқылы сыйымдылығы 100 мл өлшегіш колбаға сүзіп, 5 мл сумен Р шайып, фильтрат көлемін сумен өлшегіш дейін жеткізеді (сынамалы ерітінді).

12 мл сынамалы ерітінді ауыр металлдар тестіне шыдауы тиіс (*А әдісі*) (сынама ерітіндісі).

Салыстыру ерітіндісі (эталон) 10 мл эталонды ерітінді мен қалайы ерітіндісін Р және 2 мл сынамалы ерітіндіні араластырады.

10 су Р мен 2 мл сынамалы ерітіндіні араластырады.

Әрбір ерітіндіге 2 мл фосфорлы буферлі ерітіндіні *Н 3.5 қосып* араластырады. Алынған қоспаны құрамында 1.2 мл тиоацетамидті реактиві Р, бар пробиркаға құйып, тез арада араластырады 2 минуттан кейін тестілейді.

Сынама ерітіндісінің қоңыр түске боялуы салыстыру ерітіндісінің қарқындылығынан жоғары болмауы тиіс.

Сынама ерітіндісінің боялуы эталонды ерітінді боялуынан жоғары болмауы тиіс (экстракттағы ауыр металлдар құрамы 0.01%).

Ескерту. Салыстыру ерітіндісін дайындау.
10 мл стандартты қалайы ерітіндісі Р мен 2 мл сынама ерітіндісін араластырамыз.

Бос ерітіндіні дайындау. 10 мл су Р мен 2 мл сынама ерітіндісін араластырамыз.

Жүйе жарамдылығын тексеру. Бос ерітіндімен салыстырғанда салыстыру ерітіндісі ақшыл – қоңыр түсті болуы тиіс.

Микробиологиялық тазалығы. Зерттеулер ҚР МФ I, 2 т., 2.6.12 және 2, 2.6.13 талаптарына сәйкес жүргізіледі.

1 г препаратта 10000 бактерияға дейін, 100 зенге 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. Анықтауды газды хроматография әдісімен жүргізеді (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

0.25 г көмірқышқыл экстрактысын, сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салып, 10 мл *гексан Р* және *96 % спиртті Р* (9:1) қоспасын құйып, толық ерігенше су соншасында қыздырады, салқындатып, ерітінді көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіп, араластырады (*сыналатын ерітінді*).

1,0 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін ауыспалы газды хроматографта плазмалық – ионизациялық детектормен хроматографтайды, әрбірінен 5 хроматограммадан кем емес көлемде, келесі шарттарда алады:

- колонка капиллярлы, өлшемі 30 м x 0.25 мм қалыңдығы 0,25 мм (Agilent) фенил-диметилполисилоксан (5:95) сополимер пленкасымен көмкерілген немесе аналогиялық;

- газ-тасымалдаушы *хроматографияға арналған гель Р*, жылдамдығы 0,5 мл /мин;

- сутегі жылдамдығы 4 мл /мин;

- ауа жылдамдығы 40 мл /мин;

- колонка температурасы 5 минут ішінде 40°C , бағдарланады, содан кейін 250°C температураға дейін 10°C/мин жылдамдығымен қызады;

- буландырғыш температурасы – 200°C, ағымды бөлу режимінің қатынасы 10:1;

- детектор температурасы – 240°C.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысының құрамындағы β-ситостерол (X) пайыздық көрсеткішін келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 –сынама ерітінді хроматограммасынан есептелген, β-ситостерол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – β-ситостерол стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, β-ситостерол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 β-ситостерол стандартты үлгісінің өлшем массасы, граммен;

m_1 – көмірқышқылды экстрактысының өлшем массасы, граммен;

P – β-ситостеролдың стандартты үлгісінде β-ситостерол құрамы, пайызбен.

Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысында лупеол (X) көлемін пайызбен келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 – зерттелуші ерітінді хроматограммасынан есептелген, лупеол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – лупеол стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, лупеол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 лупеол стандартты үлгісінің өлшем массасы, граммен;

m_1 – көмірқышқылды экстрактысының аспа массасы, граммен;

P – лупеол стандартты үлгісінде лупеол құрамы, пайызбен.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысының 1 г β - ситостеролдың мөлшері 20 % кем емес болуы тиіс.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысының 1 г лупеол мөлшері 5 % кем болмауы тиіс.

«Хроматографиялық жүйе жарамдығын тексеру» тестінің талаптары орындалған жағдайда нәтижелері шынайы деп есептеледі.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру

Егер келесі шарттар орындалған болса, хроматографиялық жүйе жарамды болып саналады:

- β - ситостерол СҮ хроматограммасын, β - ситостерол СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 250000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- лупеол СҮ хроматограммасын, лупеол СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 268000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- β - ситостерол СҮ хроматограммасын, β - ситостерол СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- лупеол СҮ хроматограммасын, лупеол СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- β - ситостерол СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті β - ситостерол СҮ хроматограммасы үшін 2 жоғары болмауы тиіс;

- лупеол СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті лупеол СҮ хроматограммасы үшін 2 жоғары болмауы тиіс.

Ескерту: β-ситостерол СҮ ерітіндісін дайындау. Шамамен 0,25 г β - ситостерол СО сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96 % спиртпен P белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

Лупеол СҮ ерітіндісін дайындау. Шамамен 0,25 г лупеол СҮ сыйымдылығы 25 мл

өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

Маркирленуі. МемСТ 5717- 91 сәйкес жүргізіледі.

Тасымалдау. МемСТ 17768 сәйкес жүргізіледі.

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

Сақтау мерзімі. 2 жыл.

Фармакологиялық әсері: Қабынуға, микробқа қарсы жараны жазатын.

Критикалық нүктеге дейінгі үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарында β-ситостерол мен лупеолдың сандық анықтау әдістемесінің валидациясы.

Аналитикалық әдісті бағалаудың маңызды критериіне, оның валидациясының дәлелдігі жатады, сипаттамалардың өзара байланысқа жүйесінен тұрады – спецификалық, хроматографиялық жүйе жарамдылығы, сызықтығы, дұрыстығы мен қайта құрылуы.

Үлгілерді дайындау

Ерітінді № 1. Шамамен 0,25 г (нақты өлшенген) β - ситостерол СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

Ерітінді № 2. Шамамен 0,25 г (нақты өлшенген) лупеол СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

Ерітінді № 3 - № 9. Шамамен 0,325 г; 0,300 г; 0,275 г; 0,250 г; 0,225 г; 0,200 г; 0,175 г (нақты өлшенген) көмірқышқылды экстрактысын, сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салып, 10 мл *гексан P* мен 96% спирт *P* (9:1) қоспасын құйып, толық ерігенге дейін су моншасында қыздырады, содан кейін сол еріткішпен ерітінді көлемін белгіге дейін жеткізіп, араластырады (зерттелуші ерітінді).

1,0 мкл зерттелуші ерітіндінің № 3 - 9 және стандартты № 1 және № 2 үлгі ерітінділерін кезекпен газды хроматографта жалынды – ионизациялық детектормен хроматографтайды.

Әдістің спецификалығы жанама заттар мен туыс қосылыстар болғанда, β - ситостерол және лупеол санды құрамын шынайы анықтау мүмкіндігіне негізделген. Сынама дайындау мен бөлу процессі, сынама, жанама және туыс қосылыстар шыңы әсер етуші затты анықтауға кедергі жасамайтын етіп оптимизацияланған. β-ситостерол және лупеол идентификациясы β-ситостерол және лупеол стандартты үлгілері мен талданатын компоненттерді кешіктіру уақытымен сәйкес келетіндігін растайды.

Көмірқышқылды экстрактысының құрамына кіретін, сынама мен туыстас қосылыстар еріткіштерінің шыңы β-ситостерол мен лупеол шыңымен нақты бөлінген. Олар келесі кешіктіру уақытына ие: сынама еріткіші: гексан – 1,22 ± 0,2 мин, 96% этил спирті – 2,06 ± 0,2 мин; туыстас қосылыстар – 58,67 мин,

59,71 мин, 61,95 мин, 63,42 ± 0,2 мин; β - ситостерол – 59,05 ± 0,2 мин, лупеол – 62,63 ± 0,2 мин.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығы берілген шарттардағы әсіресе, хроматографиялық колонка сенімділігі, шыңдарды бөлу деңгейі, шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуының көрсеткіші, шың асимметриясының коэффициенті шарттарында талдау сенімділігін қамтамасыз ететін, сәйкес параметрлермен бағаланады. хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру үшін № 1 және № 2 ерітінділерді қолданады. Хроматографиялық жүйе параметрлерінің есебі көмірқышқылды экстракттарын талдау шарттарында алынған бес хроматограммадағы β - ситостерол мен лупеол шыңдары үшін жүргізілді.

4 кестеде көрсетілгендей, хроматографиялық жүйе жоғары тиімділікпен сипатталады. Хроматографиялық колонка тиімділігі β - ситостерол шыңы бойынша 251000 теоретикалық тәрелкеден кем емес, лупеол шыңы бойынша 268000 теоретикалық тірелкеден кем болмайды. Ұсынылған шарттардағы қоспа компоненттерін бөлудің жақсы нәтижесі рұқсат етілетін (β - ситостерол, лупеол және жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі 1,5 төмен емес, шың симметриясы факторы 1 ге жақын) және қайта құру қабілеттілігінде көрінеді – шың алаңдарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0% төмен.

Әдістің сызықты тәуелділігі зерттелуші үлгілердегі талданатын заттар саны өсу (азаюы) кезінде, хроматограммадағы шың алаңының артуы (төмендеуі) пропорциональдылығын көрсетеді.

Берілген әдіс нәтижесінің сызықтығы мен аналитикалық аймағы 100% деп қабылданған, критикалыққа дейінгі шарттарда алынған, үлкен жолжелкен жапырағы көмірқышқылды экстрактысының 0,250 г β - ситостерол мен лупеол құрамынан 70 - 130% интервалында концентрацияның 7 деңгейінде 7 үлгідегі сынама (№ 3 - 9 ерітінділер) санды талдау нәтижесінде алынған, сығындыны статистикалық өңдеу арқылы анықталды.

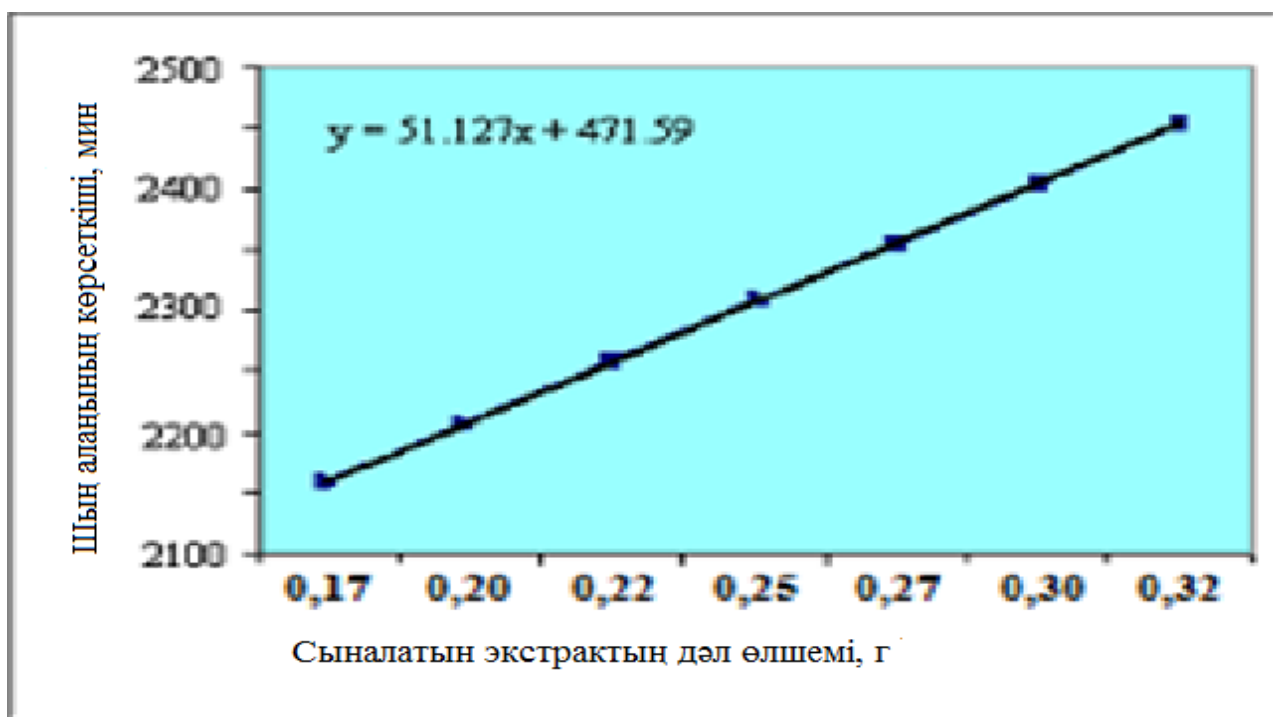
Кесте 4 – Хроматографиялық жүйе жарамдылығын бағалау

Сынама №	Хроматографиялық колонка тиімділігі, т.т	Шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуы, %	Шың асимметриясының коэффициенті	β-ситостерол, лупеол мен жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі
1	2	3	4	5
β-Ситостерол				
1	251 400	0,74	1,31	1,31
2	251 289		1,29	1,30
3	251 974		1,35	1,32
4	251 561		1,32	1,33
5	251 432		1,34	1,31

4-кестенің жалғасы

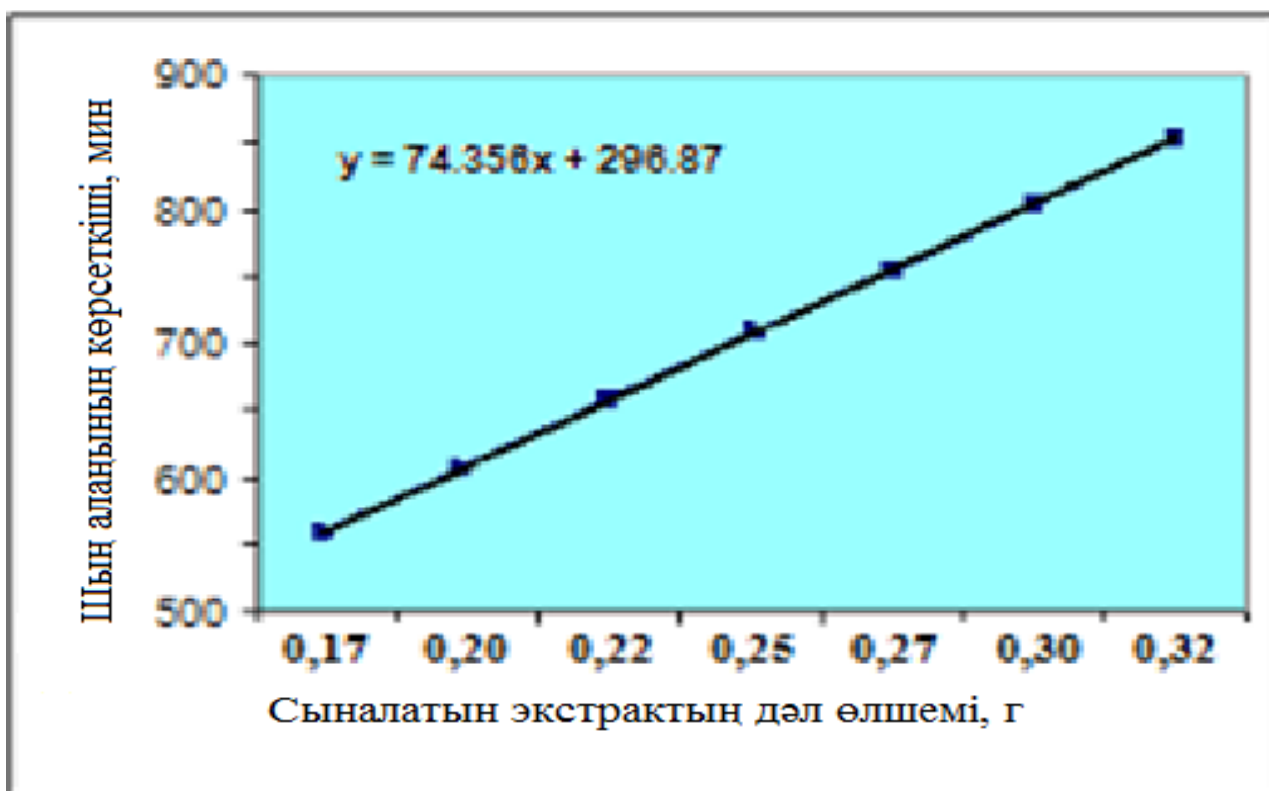
1	2	3	4	5
Луцеол				
1	268 100	0,82	1,21	1,31
2	268 110		1,23	1,33
3	268 064		1,26	1,30
4	268 086		1,20	1,32
5	268 115		1,24	1,31

Аналитикалық белгілердің (шың алаңының шартты бірлігі) талданатын заттарға тәуелділігі (граммен) 8 және 9 суреттерде графикалық көрсетілген.



Сурет 8 – Көмірқышқылды экстракт құрамы β -ситостерол шың алаңының көрсеткішіне тәуелділігі

Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуімен сипатталған: $y = bx + a$, бұл жерде b – тіке еңкею бұрышының тангенсі; a – тіке сызықтың y осымен қиылысу нүктесі. β -ситостерол үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y=51,127x+471,59$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9987). Алынған нәтижелерге сәйкес, 100% көрсеткішке қабылданған, 70 - 130% интервалындағы № 3 - 9 зерттелуші ерітінділердегі β - ситостерол мен хроматографиялық шыңдар алаңы көрсеткіштері арасындағы сызықты тәуелділік сақталады. Бұл интервалды әдістің аналитикалық аймағы ретінде анықтауға болады.



Сурет 9 – Көмірқышқылды экстракт құрамының лупеол шың алаңының көрсеткішіне тәуелділігі

Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуімен сипатталған: $y = bx + a$, бұл жерде b – тіке еңкею бұрышының тангенсі; a – тіке сызықтың y осьімен қиылысу нүктесі. Лупеол үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y = 74,356x + 296,87$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9953). Алынған нәтижелерге сәйкес, 100% көрсеткішке қабылданған, 70-130% интервалындағы лупеол мен хроматографиялық шыңдар алаңы көрсеткіштері арасындағы сызықты тәуелділік сақталады. Бұл интервалды әдістің аналитикалық аймағы ретінде анықтауға болады.

Әдістің дұрыстығы әдістің жүйелі қателіктерін көрсетеді және талданатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерациясының пайызы ретінде көрсетіледі. Берілген әдістің дұрыстығы, 7 аналитикалық концентрацияларды (кесте 5, 6) үш рет қайтадан анықтау үшін β - ситостерол мен лупеол стандартты үлгілерін пайдалана отырып, № 3 - 9 ерітінділерін талдау нәтижесі бойынша анықталған. Көрсетілген деректерге сәйкес, әдіс қанағаттанарлық нақтылыққа ие. β - ситостерол үшін регенерацияның орташа пайызы 99,7%, алынған деректер 98 - 100,3% интервалында орналасқан. Лупеол үшін регенерацияның орташа пайызы 99,1% құрайды, алынған деректер 97-100,1% интервалында орналасқан.

Кесте 5 – β -ситостерол санды анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

Көмірқышқылды экстрактысында 100 % қабылданған β -ситостерол саны, %	β - ситостерол саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
70	0,077	0,0772	100,3
80	0,088	0,0878	99,7
90	0,099	0,0992	100,2
100	0,110	0,1101	100,1
110	0,121	0,1205	99,6
120	0,132	0,1314	99,5
130	0,143	0,1412	98,7
* 3 анықтаманың орташасы			

Кесте 6 – Лупеолды санды анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

Көмірқышқылды экстрактысында 100 % қабылданған лупеол саны, %	Лупеол саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
70	0,01838	0,01836	99,9
80	0,02100	0,02060	98,1
90	0,02363	0,02332	98,7
100	0,02625	0,02628	100,1
110	0,02888	0,02827	97,9
120	0,03150	0,03090	98,1
130	0,03413	0,03399	99,6
* 3 анықтаманың орташасы			

Аналитикалық әдістің қайта жаңғырту көп рет қолдану кезінде жеке анықтау нәтижесінің сәйкес келу деңгейі бойынша талдау сенімділігін сипаттайды (кесте 7 және 8).

Кесте 7 – β -ситостеролды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыруын бағалау

Үлкен жолжелкен жапырағы CO ₂ - экстрактысында β -ситостеролды сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
1	2
Таңдама нұсқаларының көрсеткіші, X _i , г	0,2502; 0,2498; 0,2505; 0,2501; 0,2491; 0,2497; 0,2504; 0,2496; 0,2501
Таңдама көлемі, n	9
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X _{ср}	0,2499

7 – кестенің жалғасы

1	2
Стандартты ауытқу, S	0,57
Стъюдент критеріі, t (P, f)	3,76
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	0,0018
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,5

Кесте 8 – Лупеолды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыруын бағалау

Үлкен жолжелкен жапырағы көмірқышқылды экстрактысында лупеолды сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдама нұсқаларының көрсеткіші, X_i , г	0,2502; 0,2498; 0,2505; 0,2501; 0,2491; 0,2497; 0,2504; 0,2496; 0,2501
Таңдама көлемі, n	9
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X_{cp}	0,2499
Стандартты ауытқу, S	0,78
Стъюдент критеріі, t (P, f)	4,02
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	0,0031
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,8

7 және 8 кестеде көрсетілген қайта жаңғыру параметрлері бойынша, берілген әдістің қайта жаңғыруы жақсы деген қорытынды жасауға болады. Орташа нәтижені анықтаудың салыстырмалы қателігі β - ситостерол үшін - 0,5%, лупеол – 0,8% құрайды.

Осылайша, валидациялық сипаттамалар бойынша, жасалған әдістеме, критикалыққа дейінгі шарттарда алынған үлкен жолжелкен жапырағы көмірқышқылды экстрактысындағы β – ситостерол мен лупеол құрамын анықтау үшін спецификалық болып табылады, коррекциялық нақтылық пен қайта қосылумен, 100% қабылданған $\pm 30\%$ аналитикалық аймақтағы сызықты тәуелділікпен сипатталады, бұл критикалық дейінгі шарттарда алынған, үлкен жолжелкен жапырағы көмірқышқылды экстрактысындағы β - ситостерол мен лупеолдың көлемді құрамын нақты анықтау үшін қолдануға мүмкіндік береді.

Қорытынды: Валидациялық сипаттамалар бойынша, жасалған әдістеме, критикалық нүктеге дейінгі шарттарда алынған үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысындағы β – ситостерол мен лупеол құрамын анықтау үшін спецификалық болып табылады, коррекциялық нақтылық пен қайта қосылумен, 100 % қабылданған $\pm 30\%$ аналитикалық аймақтағы сызықты тәуелділікпен сипатталады, бұл критикалық дейінгі шарттарда алынған, үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысындағы β -ситостерол мен лупеолдың көлемді құрамын нақты анықтау үшін қолдануға мүмкіндік береді.

3.3 Алынған көмірқышқылды экстракттың тұрақтылығын зерттеу

Дәрілік препараттарды сақтау кезінде олар өзінің ерекше қасиеттерін сақтап қалуы тиіс, сондықтан дәрілік препараттардың сапалылығына жауап беруде оларға қойылатын талаптардың бірден - бірі ол - тұрақтылық. Зерттеу негізінен белгілі бір уақыт аралығында олардың қасиеттерін сапалық көрсеткіштерін бағалау арқылы жүргізіледі [93,94].

Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 25 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60 ± 5) %. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактын сақтау арнайы жүзеге асыру қорабында жасалды. Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай. Үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактының тұрақтылығын зерттеу «ФитоАромат» ЖШС - нен алынған үш тәжірибе-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді.

9, 10, 11 кестелерде физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендірін қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілді.

Сапа көрсеткіштері: сипаттамсы, идентификация, сапалық анықтау, орташа масса, микробиологиялық тазалық, белсенді заттардың құрамы.

Сонымен, сақтау кезінде сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады. Екі жыл аралығында 25 ± 2 °С температурада және тиісті ылғалдылық 60 ± 5 % болған жағдайда үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракты зерттеу кезеңінде тұрақтылық көрсетті.

Кесте 9 - Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттарының тұрақтылығын анықтау Серия 10914

Температура: 25 ±2 °С Ылғалдылығы: (60±5) % Қорап - МемСТ 5717-81 Сынақ басталған күн 09.14 ж. Сынақ аяқталған күн 09.16 ж.								
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Ашық – қоңыр түстен, кара – қоңыр түсе дейін жасыл түстес әлсіз өзіне тән иісі бар қою масса.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Еруі	95 % спиртте Р (1:10) және гександа Р күнбағыс майында ериді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация: - β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- лупеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	Препарат ҚР МФ І, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет. Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10 ³ бактериядан артық емес және 1 г-да 10 ² саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β-ситостерол - лупеол	20% кем емес 5% кем емес	38% 8%	38% 8%	38% 7%	37% 7%	37% 7%	36% 7%	36% 8%

Кесте 10 - Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқыл экстракттарының тұрақтылығын анықтау Серия 20914

Температура: 25 ±2 °С Ылғалдылығы: (60±5) % Қорап - МемСТ 5717-81 Сынақ басталған күн 09.14 ж. Сынақ аяқталған күн 09.16 ж.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Ашық – қоңыр түстен, қара – қоңыр түсе дейін жасыл түстес әлсіз өзіне тән иісі бар қою масса.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	95 % спиртте Р (1:10) және гександа Р күнбағыс майында ериді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация: - β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- лупеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	Препарат ҚР МФ І, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет. Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10 ³ бактериядан артық емес және 1 г-да 10 ² саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β-ситостерол - лупеол	20% кем емес 5% кем емес	39% 8%	39% 8%	38% 7%	38% 8%	37% 7%	36% 7%	37% 6%

Кесте 11 - Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқыл экстракттарының тұрақтылығын анықтау. Серия 30914

Температура: 25 ±2 °С Ылғалдылығы: (60±5) % Қорап - МемСТ 5717-81 Сынақ басталған күн 09.14 ж. Сынақ аяқталған күн 09.16 ж.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Айлар						
		1	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Ашық – қоңыр түстен, қара – қоңыр түсе дейін жасыл түстес әлсіз өзіне тән иісі бар қою масса.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	95 % спиртте Р (1:10) және гександа Р кунбағыс майында ериді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация: - β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- лупеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
- каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы г.	Препарат ҚР МФ І, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет. Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганиздердің жалпы саны 10 ³ бактериядан артық емес және 1 г-да 10 ² саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс. 1 г құрамында Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa тұқымдастығы бактерияларының болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β-ситостерол - лупеол	20% кем емес 5% кем емес	39% 8%	38% 8%	38% 7%	36% 7%	37% 7%	36% 7%	35% 8%

4 БАТПАҚТЫ ИІР ТАМЫРСАБАҚТАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНЫҢ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТАРЫМЕН СУППОЗИТОРИЙЛЕР ЖАСАУ БОЙЫНША ЗЕРТТЕУЛЕР

4.1 Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарынан суппозиторийлердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау

Біздің зерттеулеріміздің келесі міндеттеріне көмірқышқылды экстракция әдісімен батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтары экстракттары қосылған суппозиторийлер алу технологиясын жасау қойылды [128].

Қолданылатын дәрілік заттардың дозалары алдын-ала жүргізілген фармакологиялық зерттеулер нәтижесінде таңдап алынды. Осыған байланысты батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтары экстракттарының бір реттік дозасы 0,05 г болып таңдалды.

Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтары экстракттарынан суппозиторийлердің оңтайлы құрамын таңдап алу үшін 8 үлгі жасалды (12 кесте)

Кесте 12 - Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтары экстракттары суппозиторийлердің үлгілері

Ингредиент атауы	Үлгілердегі ингредиенттер мөлшері, г							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Үлкен жолжелкеннің көмірқышқылды экстракты	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Батпақты иір көмірқышқылды экстракты	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Витепсол W-35	1,89	-	-	-	1,85	-	-	-
ПЭО 1500	-	1,88	-	-	-	1,84	-	-
Қатты май	-	-	1,87	-	-	-	1,83	-
Какао майы	-	-	-	1,86	-	-	-	1,82
Күнбағыс майы	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08
Твин -80	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Парафин	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Барлығы	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11	2,11

Суппозиторийлерді алу технологиясы. Таразыда өлшенген парафинді ұсақтап, реакторда 40 - 50°C температурада су моншасында қыздырады. Содан кейін сол температурадағы какао майы мен қатты парафинді қосады. Қоспаны 40 минут бойы, біркелкі масса болғанға дейін араластырады, друк – сүзгіш көмегімен суппозиторийлер массасын сүзіп, 40-42°C дейін салқындатады. Белсенді заттар концентратын келесі ретпен дайындайды: күнбағыс майында батпақты иіртамырсабағының экстрактысы мен үлкен жолжелкен экстрактысын ерітіп, жақсылап араластырады. Алынған қоңыр түсті массаға твин – 80 қосады, дәл сондай температурада 40-50 минут бойында үнемі араластырып, дайындалған суппозиторийлер массасын қосады, барлық массаны мұқият араластырады. Суппозиторийлер массасын шекаралы ұяшықтарға құйып, 10-12°C температурасына 20-25 минутқа салқындату үшін тоңазытқышқа қояды.

Алынған суппозиторийлерді ҚР МФ I, 1 т., 518 бетте сипатталған әдістер бойынша келесі көрсеткіштер бойынша бағаланды: сипаттамасы, орташа салмағы, салмақтан ауытқуы, толық деформациялану немесе еру уақыты.

1.Тәжірибе жүзінде 2, 6 гидрофильді полиэтиленоксидтік негіздерде липофильді экстракттар концентраттарынан тұратын белсенді заттармен араластырғанда гомогендеу кезінде суппозиторийлердің қабаттарға бөлінуі анықталды.

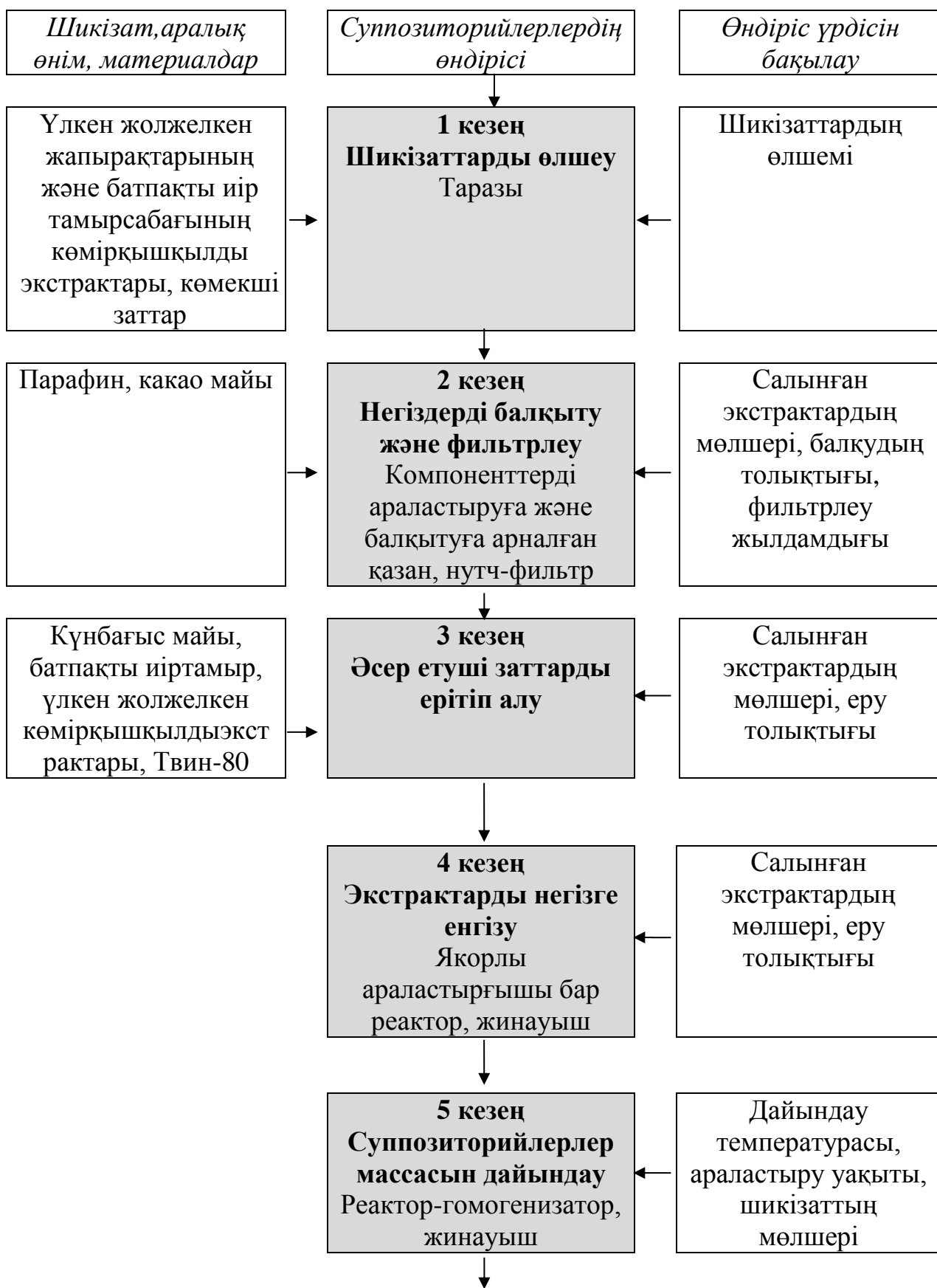
2. 1,5 модельдерде негіздерде сынауға алынған фармацевтикалық факторлар: белсенді заттардың суппозиторийлер массасында біркелкі таралуы қамтамасыз етілді, бірақ балқу температурасы 32,7°C болды. Бұл жағдай суппозиторийлерге қойылатын технологиялық талаптарға сай келмейді [129].

3. 3,7 модельдер суппозиторийлер массаларының біркелкілігіне жасалған тест сынауларына сәйкес келмеді және структуралық-механикалық қасиеттерінің көрсеткіштері төмен болды, сонымен қатар модельдердің балқу температурасы төмен, яғни қойылатын талаптарға сай келмейді [129, 58 б.].

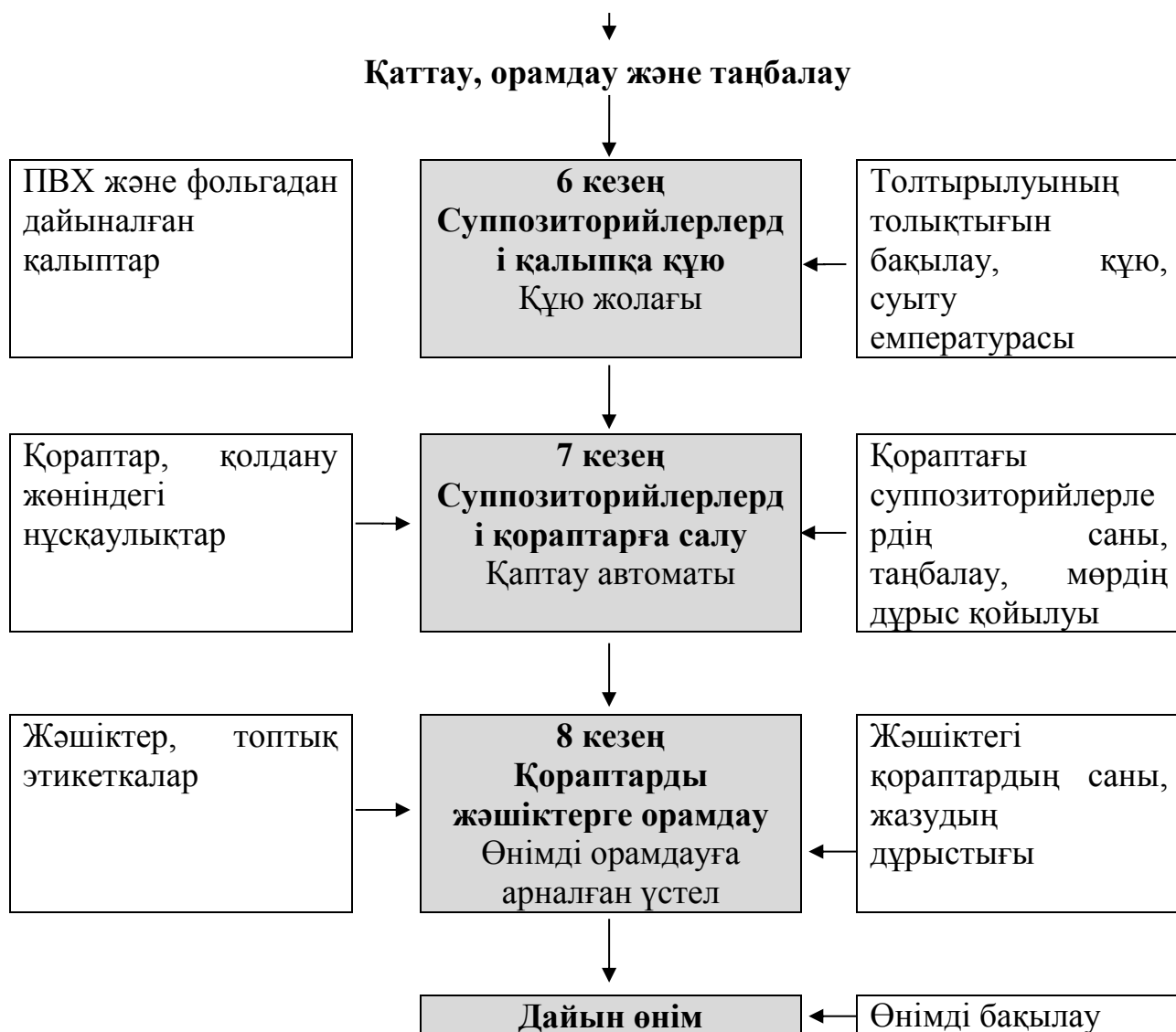
4. Жоғарыда аталған жағдайларға байланысты және кестеде келтірілген деректерге байланысты 1, 2, 3, 5, 6, 7,8 модельдеріндегі негіздер ары қарай зерттеуден алынып тасталды. ҚР МФ I, 1 т., 518 б. талаптарына сай 4 - модель сәйкес келді.

Батпақты иір тамырсабақтарының CO ₂ -экстракты	0,05
Үлкен жолжелкен жапырақтарының CO ₂ -экстракты	0,05
Какао майы	1,86
Қатты парафин	0,10
Твин-80	0,01
Күнбағыс майы	0,04
Суппозиторийлер массасы	2,11

Үлкен жолжелкен жапырақтарының және батпақты иіртамырсабағының көмірқышқылды экстракттары негізіндегі суппозиторийлер алу өндірісінің технологиялық құрал сызба нұсқасы 10 суретте көрсетілді



Сурет 10 – Суппозиторийлерді алудың технологиялық сызбасы, бет 1



Сурет 10, бет 2

Кезең 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. Шикізаттарды өлшеу. Таразы. Шикізаттардың өлшеміне бақылау жүргізіледі.

Кезең 2. Негіздерді балқыту және фильтрлеу кезеңі. Компоненттерді араластыруға және балқытуға арналған қазан, нутч – фильтр. Салынған шикізаттардың мөлшері, балқудың толықтылығы, фильтрациялау жылдамдығы қатаң бақыланады.

Кезең 3. Әсер етуші заттарды ерітіп алу кезеңі. Бұл кезеңде салынған экстракттардың мөлшері, еру толықтығы (реакторға салынатын ингредиенттер массасы, температуралық режим, араластыру ұзақтығы мен фильтрлеу) бақыланады.

Кезең 4. Экстрактты негізге енгізу кезеңі. Якорлы араластырғышы бар реактор, жинауыш. Салынған экстракттың мөлшері, еру толықтығын бақылаймыз.

Кезең 5. Суппозиторийлерлер массасын дайындау кезеңі. Температурасын, араластыру уақытын, шикізаттардың мөлшерін бақылаймыз.

Кезең 6. Суппозиторийлерді қалыпқа құю кезеңі. Құю жолағы. Толтырылуының толықтылығын бақылау, құю, суыту температурасы бақыланады.

Кезең 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.) бақыланады.

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

Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтіп, дайын өнімге жіберіледі.

4.2 «Plantacol» суппозиторийлерінің сапасын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлерінің сапасын бағалау барысында сапалық көрсеткіштер анықталды және осы көрсеткіштер бойынша сапа спецификациясы құрастырылды (13 кесте)

Кесте 13 - «Plantacol» суппозиторийлерінің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіші	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Суппозиторийлер ашық – сарғылт түсті	Визуальды АНҚ сәйкес ҚР МФ I, т. 1,
Идентификациясы: β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, т. 1,2.2.27
лупеол	1 мл сыналатын ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, т. 1,2.2.27

13 – кестенің жалғасы

1	2	3
каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, т. 1,2.2.27.
α -пинен	1 мл сыналатын ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 мин. кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, т. 1,2.2.27
камфора	1 мл сыналатын ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болады (терпеноидтар).	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ I, т. 1,2.2.27
Орташа салмағы мен орташа салмағынан ауытқу	1.8 дан 2.11 г дейін. Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторийдің $18 \pm 5\%$, 20 суппозиторийдің $2 - \pm 7,5\%$ көп емес рұқсат етіледі	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.6.
Балқу температурасы	37°C жоғары емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.15
Толық деформациялану уақыты	15 мин көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.2
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, 1 т., 5.1.4, 3 санатының талаптарына төзуі тиіс. 1 г препаратта 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 дрожж тәрізді және зеңдер (суммалы) рұқсат етіледі. 1 г препаратта <i>Escherichia coli</i> болмауы тиіс.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Сандық анықтау β -ситостерол лулеол α -пинен камфора	 0,5% кем емес 0,1% кем емес 0,03% кем емес 0,03% кем емес	 ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28. Газ хроматографиясы Газ хроматографиясы Газ хроматографиясы Газ хроматографиясы

1	2	3
Қаптамасы	Бір (10 суппозиторий) немесе екі (5 суппозиторий) шекаралы қаптаманы және мемлекеттік тілде және орыс тілінде жазылған қолдану нұсқаулығымен, МемСТ 7933-89 бойынша картон қорабынан жасалған қаптамаға салынады. Қаптамада 50 немесе 100 данасын МемСТ 17768-90Е сәйкес ыдысқа салады.	АНҚ сәйкес
Маркирленуі	Бекітілген қаптама макетінде корсетілген.	
Тасымалдануы	МемСТ 17768-90Е сәйкес	МемСТ 17768-90Е сәйкес
Сақталуы	+ 18 ⁰ С жоғары емес температурады.	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	1 жыл 6 ай	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, микробқа қарсы жараны жазатын әсері бар	

«Plantacol» суппозиторийлерінің сапасын бағалау ҚР МФ I, 1 томының талабына сай көрсеткіштері бойынша жүргізілді. Суппозиторийлерді келесі сапалық көрсеткіштері анықталды: сипаттамасы, идентификациясы, сандық мөлшері, микробиологиялық тазалығы, толық деформациялану уақыты, балқу температурасы, орташа салмағы және біркелкілігі. Сапа спецификациясы негізінде Аналитикалық нормативтік құжат жобасы жасалынды В қосымшада көрсетілген.

Сипаттамасы. Суппозиторийлер ашық - сарғылт түсті.

ҚР МФ I, т. 1, «Ректальды қолдануға арналған дәрілік заттар» жалпы статьясының талаптарына сәйкес болуы тиіс.

Идентификациясы. «Plantacol» суппозиторийлерінен β-ситостеролды идентификациялау үшін, жұқа қабатты хроматография әдісін пайдаланды (ҚР МФ т. I, 2.2.27).

1 суппозиторийге 25 мл *гексан Р* мен 96 % *спирт Р* (9:1) қоспасын құйып, су моншасында толық ерігенге дейін қыздырады, содан кейін салқындатып, араластырады (зерттелуші ерітінді).

«Silufol» немесе «Сорбфил» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 5 x 15 см өлшемде, жолақ түрінде 10 мкг зерттелуші және салыстыру

ерітіндісін жағады. Пластинканы бензол – этилацетат – ацетон (96:8:1) еріткіштер жүйесі бар камераға орналастырады. Еткіштер фронты старт сызығынан шамамен 14 см өткен кезде, пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіреді, содан кейін 10 % күкірт қышқылының сулы – спиртті ерітіндісін сеуіп, ауада кептіріп, күндіз қарайды.

Зерттеуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ (фитостеролдар) анықталуы тиіс.

Салыстыру ерітіндісін дайындау. «Plantacol» суппозиторийлерінен лупеол, α -пинен, камфораны идентификациялау үшін 10 мг β -ситостеролдың СҮ 10 мл 96 % этил спиртінде ерітеді.

1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті боялу пайда болады (терпеноидтар, терпендер).

Орташа массасы мен орташа массадан ауытқуы. 1.8 дан 2.11 г дейін. Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторийдің 18 ± 5 %, 20 суппозиторийлердің $2 \pm 7,5$ % көп емес рұқсат етіледі (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.6).

Балқу температурасы. 37°C жоғары емес (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.15).

Толық деформациялану уақыты. 15 минуттан көп емес (ҚР МФ I, т. 1, 2.9.2)

Микробиологиялық тазалығы. Сынама ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 талаптарына сәйкес жүргізілді.

ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 санатының талаптарына төзуі тиіс. .

1 г препаратта 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 дрожж тәрізді және зеңдер (суммалы) рұқсат етіледі. 1 г препаратта *Escherichia coli* болмауы тиіс.

Сандық анықтау Анықтауды газды хроматография әдісімен жүргізіледі (ҚР МФ I, т. 1, 2.2.28).

1 суппозиторийді сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салып, т 10 мл *гексана Р* және *96% спирт Р* (9:1) қоспасын құйып, толық ерігенше су моншасында қыздырады, салқындатып, ерітінді көлемін сол еріткішпен белгіге дейін жеткізіп, араластырады (*зерттелуші ерітінді*).

1,0 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін ауспалы газды хроматографта плазмалық – ионизациялық детектормен хроматографтайды, әрбірінен 5 хроматограммдан кем емес көлемде, келесі шарттарда алады:

- колонка капиллярлы, өлшемі 30 м x 0.25 мм қалыңдығы 0,25 мм (Agilent) фенил-диметилполисилоксан (5:95) сополимер пленкасымен көмкерілген немесе аналогиялық;

- газ-тасымалдаушы *хроматографияға арналған гель Р*, жылдамдығы 0,5 мл /мин;

- сутегі жылдамдығы 4 мл /мин;

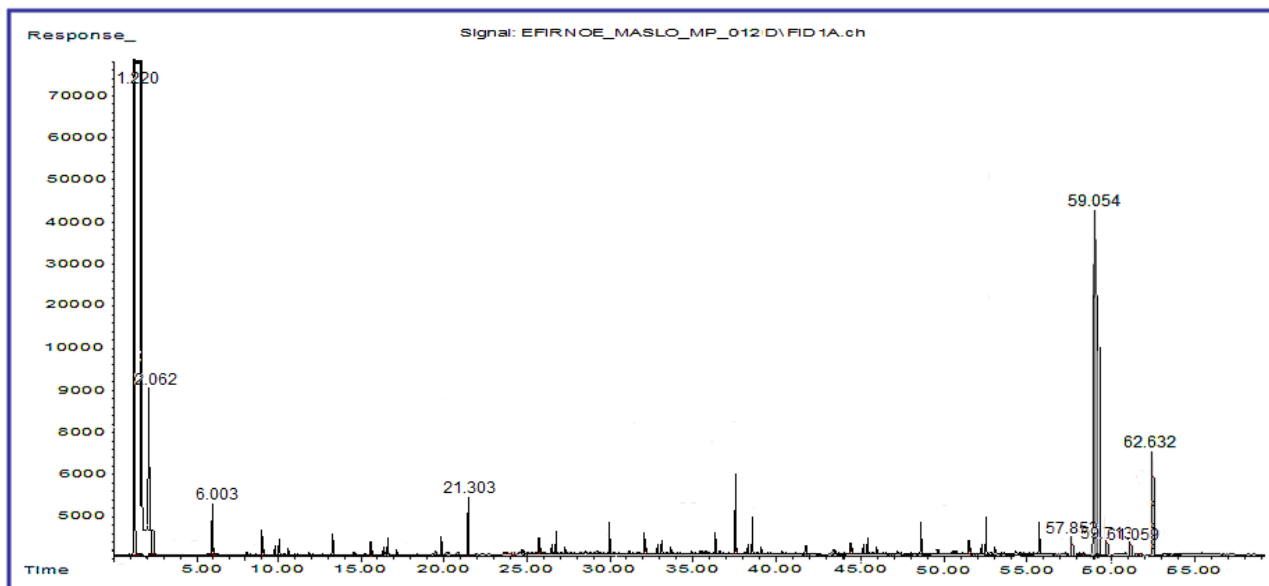
- ауа жылдамдығы 40 мл /мин;

- колонка температурасы 5 минут ішінде 40°C , бағдарланады, содан кейін 250°C температураға дейін $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ жылдамдығымен қызады;

- буландырғыш температурасы – 200°C , ағымды бөлу режимінің қатынасы 10:1;

- детектор температурасы – 240 °С.

«Plantacol» суппозиторийлерінен β-ситостерол және лупеол, α-пинен, камфоралардың сандық анықтауының пайыздық көрсеткіштерін сыртқы стандарт әдісі бойынша анықталды. Зертелетін ерітінді хроматограммасы 11 суретте көрсетілді.



Сурет 11 - «Plantacol» суппозиторийлерінен β-ситостерол және лупеол, α-пинен, камфоралардың сандық анықтау хроматограммасы

«Plantacol» суппозиторийлерінен β-ситостерол (X) пайыздық көрсеткішін келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 – зерттелуші ерітінді хроматограммасынан есептелген, β-ситостерол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – β-ситостерол стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, β-ситостерол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 – β-ситостерол стандартты үлгісі аспасының массасы, граммен;

m_1 – 1 суппозиторийдің массасы, граммен;

P – β-ситостеролдың стандартты үлгісінде β-ситостерол құрамы, пайызбен.

«Plantacol» суппозиторийлардан лупеол (X) көлемін пайызбен келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 – зерттелуші ерітінді хроматограммасынан есептелген, лупеол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – лупеол стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, лупеол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 – лупеол стандартты үлгісі аспасының массасы, граммен;

m_1 – 1 супозиторийдің массасы,граммен;

P – лупеол стандартты үлгісінде лупеол құрамы, пайызбен.

«Plantacol» супозиторийлерінен α -пиненнің (X) пайыздық көрсеткішін келесі формула арқылы есептелінді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 – зерттелуші ерітінді хроматограммасынан есептелген, α -пинен алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – α -пинен стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, α -пиненнің алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 – α -пинен стандартты үлгісі аспасының массасы, граммен;

m_1 – 1 супозиторийдің массасы, граммен;

P – α -пиненнің стандартты үлгісінде α -пиненнің құрамы, пайызбен.

«Plantacol» супозиторийлерінен камфораның (X) көлемін пайызбен келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} ;$$

Бұл жерде S_1 – зерттелуші ерітінді хроматограммасынан есептелген, камфора алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

S_0 – камфора стандартты үлгісі ерітіндісінің хроматограммасынан есептелген, лупеол алаңдар шыңының орташа көрсеткіші;

m_0 – камфора стандартты үлгісі аспасының массасы, граммен;

m_1 – 1 супозиторийдің массасы,граммен;

P – камфора стандартты үлгісінде лупеол құрамы, пайызбен.

«Plantacol» супозиторийлерінде β -ситостерол - 0,5% кем емес, лупеол - 0,1% кем емес, α - пинен 0,03% кем емес, камфора – 0,03 % кем болмауы тиіс.

Ескерту: **β -ситостеролдың СҮ ерітіндісін дайындау.** Шамамен 0,25 г β -ситостеролдың СҮ сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96% спиртпен P белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

Лупеолдың СҮ ерітіндісін дайындау.
Шамамен 0,25 г лупеолдың СҮ сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

α -пиненнің СҮ ерітіндісін дайындау.
Шамамен 0,25 г α -пиненнің СҮ сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

Камфора СҮ ерітіндісін дайындау.
Шамамен 0,25 г камфораның СҮ сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, ерітінді көлемін 96 % спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады.

«Хроматографиялық жүйе жарамдығын тексеру» тестінің талаптары орындалған жағдайда нәтижелері шынайы деп есептеледі.

Егер келесі шарттар орындалған болса, хроматографиялық жүйе жарамды болып саналады:

- β -ситостеролдың СҮ хроматограммасын, β -ситостеролдың СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 250000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- лупеолдың СҮ хроматограммасын, лупеолдың СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 268000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- α -пиненнің СҮ хроматограммасын, α -пиненнің СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 25000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- камфораның СҮ хроматограммасын, камфораның СҮ шыңы бойынша есептелген, аналитикалық колонка тиімділігі, 90000 теориялық тәрелкеден кем емес болуы тиіс;

- β -ситостеролдың СҮ хроматограммасын, β -ситостеролдың СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- лупеолдың СҮ хроматограммасын, лупеолдың СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- α -пиненнің СҮ хроматограммасын, α -пиненнің СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- камфораның СҮ хроматограммасын, камфораның СҮ алаңдар шыңы үшін есептелген, салыстырмалы стандартты ауытқу 2% жоғары болмауы тиіс;

- β - ситостеролдың СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті β -ситостеролдың СҮ хроматограммасы үшін 2% жоғары болмауы тиіс;

- лупеолдың СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті лупеол СҮ хроматограммасы үшін 2 жоғары болмауы тиіс.

- α -пиненнің СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті α -пиненнің СҮ хроматограммасы үшін 2 жоғары болмауы тиіс;

- камфораның СҮ шыңы үшін есептелген, шың ассиметриясының коэффициенті камфораның СҮ хроматограммасы үшін 2 жоғары болмауы тиіс.

Қаптамасы: 5 немесе 10 суппозитрийден шекаралы ұяшықты қаптамада. Бір (10 суппозиторийлер) немесе екі (5 суппозиторийлер) шекаралы қаптаманы және мемлекеттік тілмен орыс тілінде жазылған қолдану нұсқаулығымен, МемСТ 7933-89 бойынша картон қорабынан жасалған қаптамаға салады. Қаптамада 50 немесе 100 данасын МемСТ 17768-90Е сәйкес ыдысқа салады.

Маркирленуі. Бекітілген қаптама макетіне қара.

Қаптама қағазындағы жазбалар МемСТ 17768 - 90Е сәйкес.

Тасымалдау ыдысын маркирлеу МемСТ 14192 - 96 бойынша.

Тасымалдауы. МемСТ 17768 - 90Е сәйкес.

Сақталуы. + 18 °С жоғары емес температурада.

Сақтау мерзімі: 1 жыл 6 ай.

Фармакологиялық әсері: Микробқа және қабынуға қарсы, жараны жазатын әсері көрсетеді.

«Plantacol» суппозиторийлерінен β -ситостерол мен лупеолды, α -пинен мен камфораның сандық анықтау әдістемесінің валидациясы

Аналитикалық әдісті бағалаудың маңызды критериіне, оның валидациясының дәлелдігі жатады, сипаттамалардың өзара байланысқа жүйесінен тұрады – спецификалық, хроматографиялық жүйе жарамдылығы, сызықтығы, дұрыстығы мен қайта құрылуы.

Үлгілерді дайындау

Ерітінді № 1. Шамамен 0,5 г (нақты өлшем) β - ситостеролды СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

Ерітінді № 2. Шамамен 0,5 г (нақты өлшем) лупеолды СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96 % спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

Ерітінді № 3. Шамамен 0,5 г (нақты өлшем) α -пиненді СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96% спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

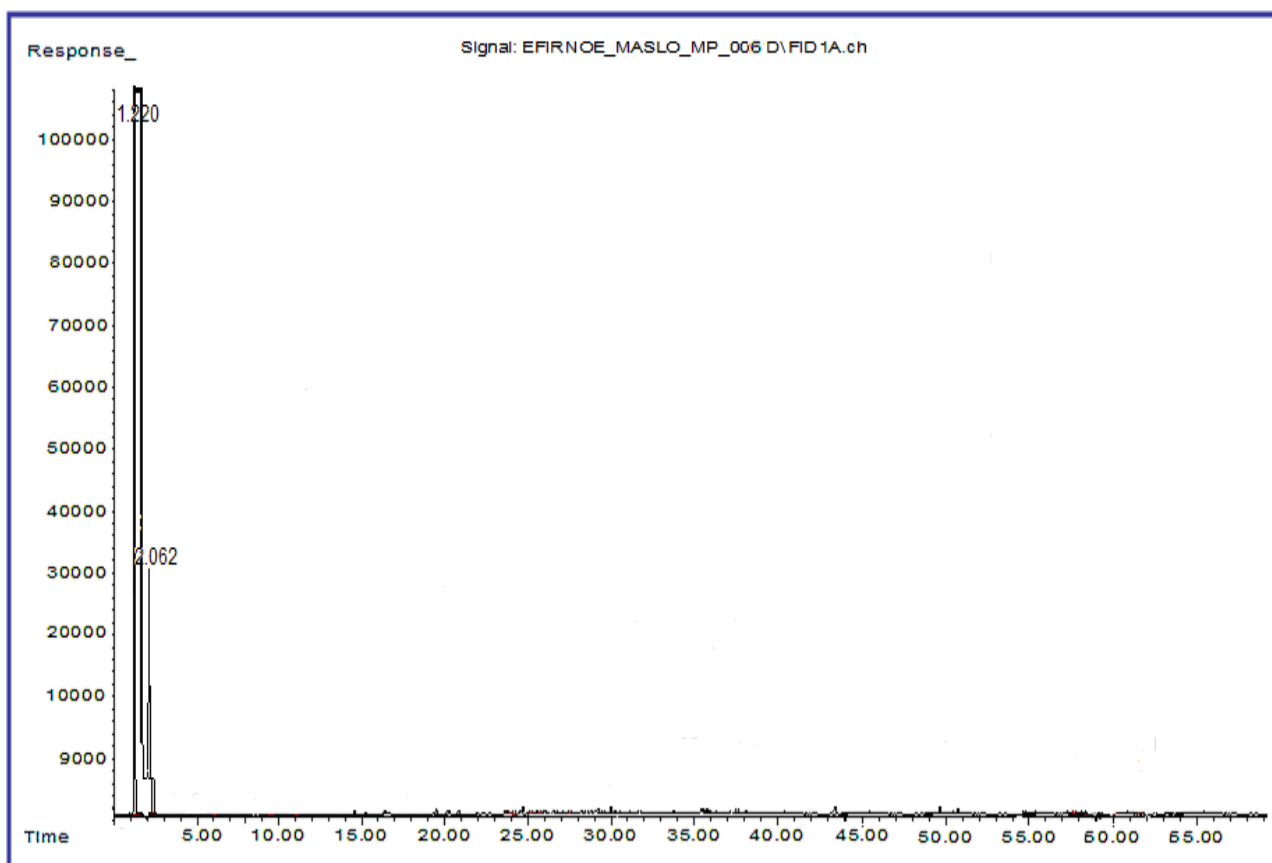
Ерітінді № 4. Шамамен 0,5 г (нақты өлшем) камфораны СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға салып, ерітінді көлемін 96 % спиртпен *P* белгіге дейін жеткізіп, араластырады. 1,0 мкл ерітіндіні хроматографқа енгізеді.

Ерітінді № 5-№ 11. Шамамен 1,477 г; 1,688 г; 1,899 г; 2,110 г; 2,321 г; 2,532 г; 2,743 г (нақты өлшем) суппозиториді, сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салып, 10 мл гексан *P* мен 96% спирт *P* (9:1) қоспасын құйып, толық ерігенге дейін су моншасында қыздырады, содан кейін сол еріткішпен ерітінді көлемін белгіге дейін жеткізіп, араластырады (зерттелуші ерітінді).

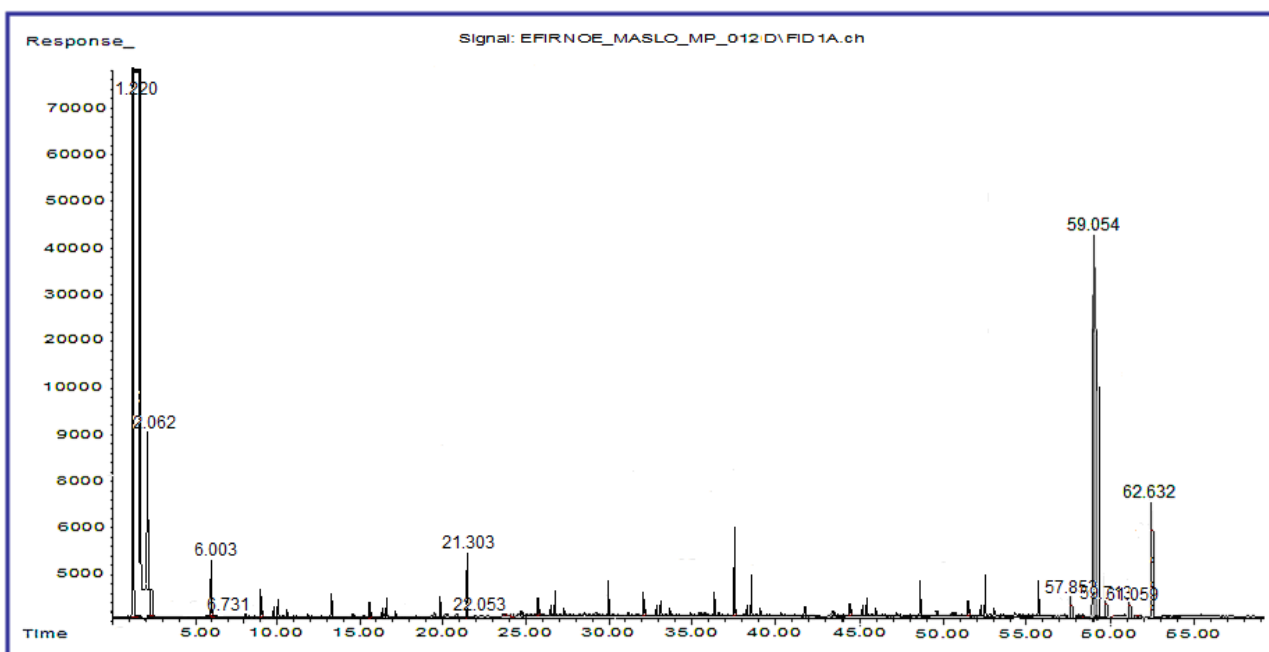
1,0 мкл зерттелуші ерітіндінің №5 – 11 және стандартты №1 және №4 үлгі ерітінділерін кезекпен газды хроматографта жалынды – ионизациялық детектормен хроматографтайды.

Әдістің спецификалығы жанама заттар мен туыс қосылыстар болғанда, β -ситостерол және лупеол, α -пинен мен камфорының сандық құрамын шынайы анықтау мүмкіндігіне негізделген. Сынама дайындау мен бөлу процесі, сынама, жанама және туыс қосылыстар шыңы әсер етуші затты анықтауға кедергі жасамайтын етіп оптимизацияланған. β - ситостерол және лупеол, α - пинен мен камфорының идентификациясы β - ситостерол және лупеол, α -пинен мен камфорының стандартты үлгілері мен талданатын компоненттерді ұстау уақытымен сәйкес келетіндігін растайды.

«Plantacol» суппозиторийлеріндегі үлгі еріткіштерінің шыңдары және туыстас байланысты қосылыстардан β - ситостерол және lupeol, α -пинен, камфораның анық бөлінген шыңдары, (12, 13 суреттер) көрсетілген.



Сурет 12 – Гексан $t_R = 1,22$ мин, 96% этил спирті $t_R = 2,06$ мин ерітінді үлгілерінің спецификалық әдістерін растайтын хроматограммасы

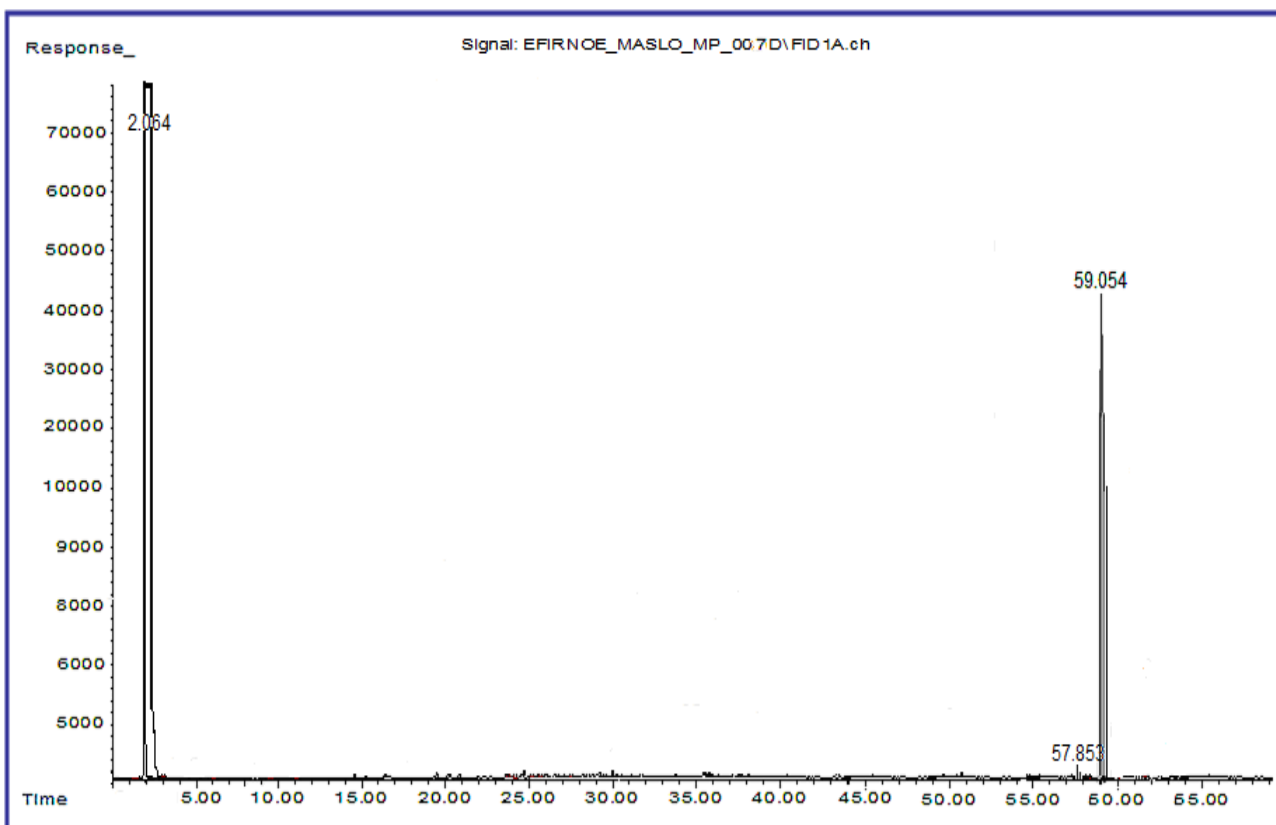


Сурет 13 – № 5 ерітіндінің спецификалық әдісін растайтын хроматограммасы сынама еріткіші: гексан – $1,22 \pm 0,2$ мин, 96 % этил спирті $t_R = 2,06$ мин; туыстас қосылыстар $t_R = 6,73$ мин, 22,05 мин, 57,85 мин, 59,71 мин; 61,01 мин; β -ситостерол $t_R = 59,05$ мин, лупеол $t_R = 62,63$ мин; α -пинен $t_R = 6,00$ мин , камфора $t_R = 21,30$ мин

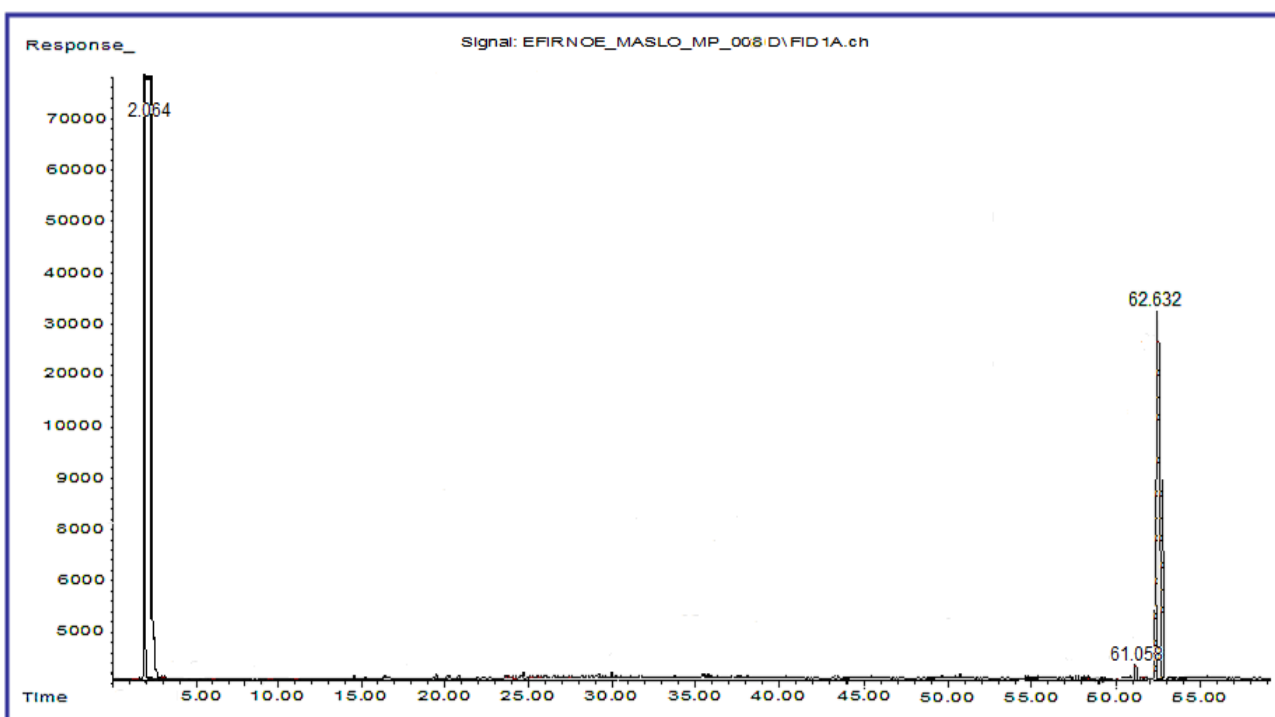
Үлгі ерітінділері келесідей уақыттарда ұстап тұрады: гексан – $1,22 \pm 0,2$ мин, 96 % этил спирті – $2,06 \pm 0,2$ мин; туыстас қосылыстар – 6,73 мин, 22,05 мин, 57,85 мин, 59,71 мин, 61,06 $\pm 0,2$ мин; β -ситостерол – $59,05 \pm 0,2$ мин, лупеол – $62,63 \pm 0,2$ мин, α -пинен – $6,00 \pm 0,2$ мин , камфора – $21,30 \pm 0,2$ мин.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығы берілген шарттардағы әсіресе, хроматографиялық колонка сенімділігі, шыңдарды бөлу деңгейі, шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуының көрсеткіші, шың асимметриясының коэффициенті шарттарында талдау сенімділігін қамтамасыз ететін, сәйкес параметрлермен бағаланды.

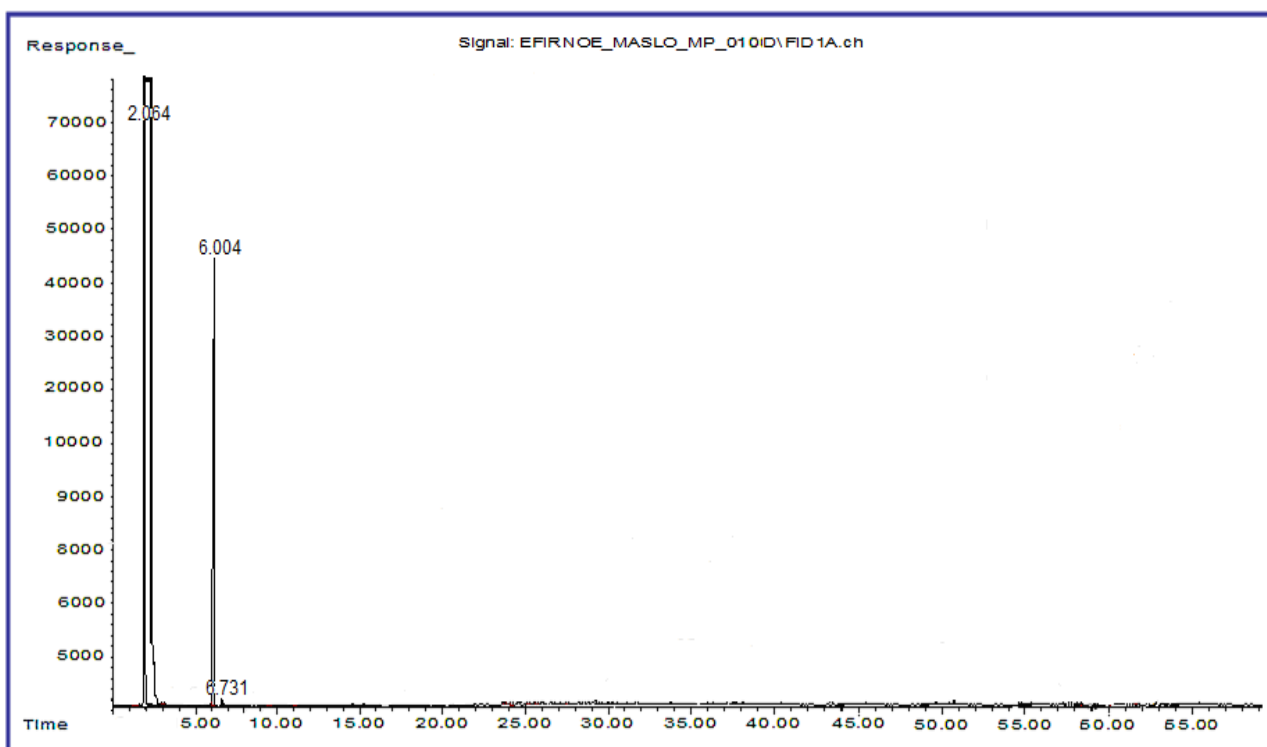
Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру үшін № 1 - 4 ерітінділер қолданылды. Хроматографиялық жүйе параметрлерінің есебі «Plantacol» суппозиторийлеріне талдау шарттарында алынған бес хроматограммадағы β - ситостерол мен лупеол, α -пинен мен камфора шыңдары үшін жүргізілді.



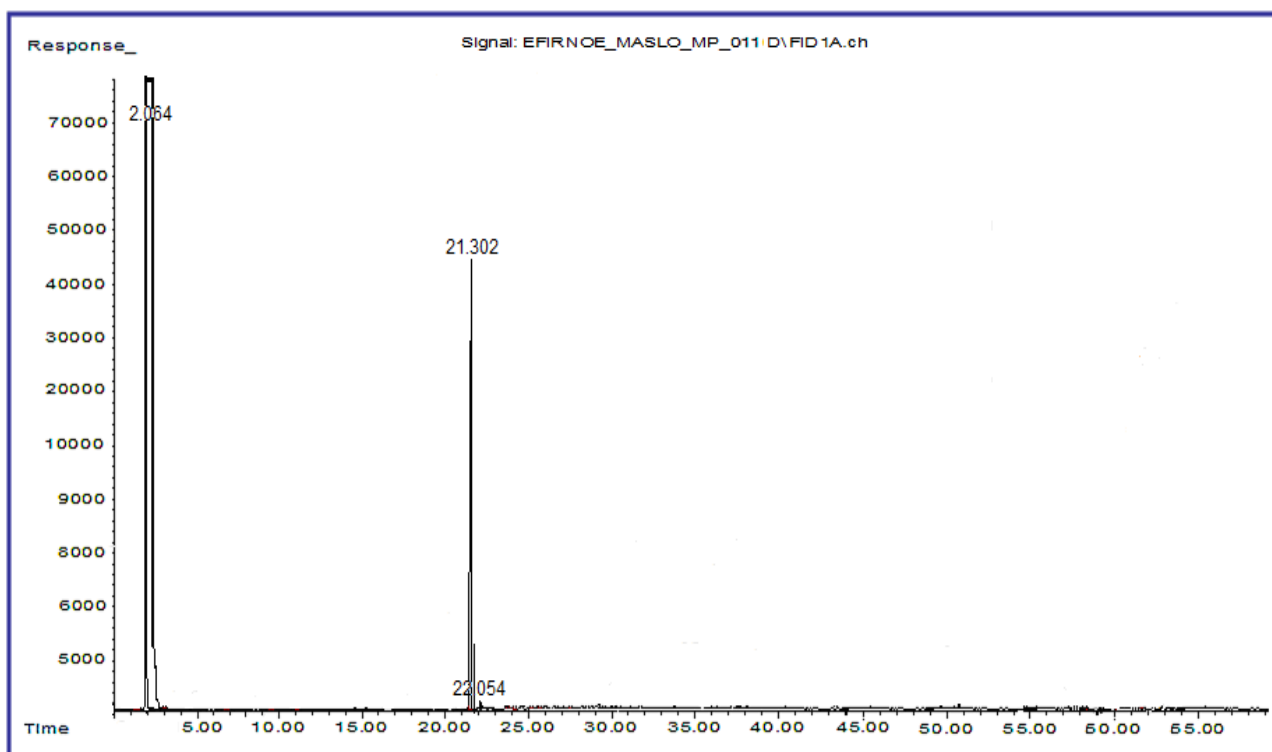
Сурет 14 - СҮ β -ситостеролдың хроматограммасы (№ 1 ерітінді)



Сурет 15 - СҮ лупеолдың хроматограммасы (№ 2 ерітінді)



Сурет 16 - СҮ α-пиненнің хроматограммасы (№ 3 ерітінді)



Сурет 17 - СҮ камфораның хроматограммасы (№ 4 ерітінді)

14 кестеде көрсетілгендей, хроматографиялық жүйе жоғары тиімділікпен сипатталады. Хроматографиялық колонка тиімділігі β -ситостерол шыңы бойынша 251 000 теоретикалық тәрелкеден кем емес, лупеол шыңы бойынша

268 000 теоретикалық тірелкеден кем болмайды, α -пинен шыңы бойынша 25 000 теоретикалық тәрелкеден кем емес, камфора шыңы бойынша 90 000 теоретикалық тәрелкеден кем емес. Ұсынылған шарттардағы қоспа компоненттерін бөлудің жақсы нәтижесі рұқсат етілетін (β - ситостерол, лупеол, α - пинен, камфора және жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі 1,3 төмен емес, шың симметриясы факторы 1 жақын) және қайта құру қабілеттілігінде көрінеді – шың алаңдарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0% төмен.

Кесте 14 - Хроматографиялық жүйе жарамдылығы

Сынама №	Хроматографиялық колонка тиімділігі, т.т	Шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуы, %	Шың ассиметриясының коэффициенті	β -ситостерол, лупеол, α -пинен мен камфораның жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі
β – Ситостерол				
1	251 100	0,62	1,35	1,36
2	251 203		1,31	1,34
3	251 089		1,33	1,35
4	251 176		1,34	1,31
5	251 159		1,32	1,33
Лупеол				
1	268 100	0,79	1,19	1,35
2	268 038		1,21	1,32
3	268 056		1,24	1,34
4	268 098		1,23	1,37
5	268 076		1,25	1,38
α - Пинен				
1	25 402	0,49	1,19	1,41
2	25 396		1,18	1,39
3	25 411		1,21	1,42
4	25 405		1,20	1,39
5	25 394		1,22	1,40
Камфора				
1	90 178	0,56	1,29	1,38
2	90 168		1,27	1,36
3	90 184		1,30	1,35
4	90 162		1,28	1,37
5	90 181		1,27	1,36

Әдістің сызықты тәуелділігі сыналатын үлгілердегі талданатын заттар саны өсу (азаюы) кезінде, хроматограммадағы шың алаңының артуы (төмендеуі) пропорциональдылығын көрсетеді.

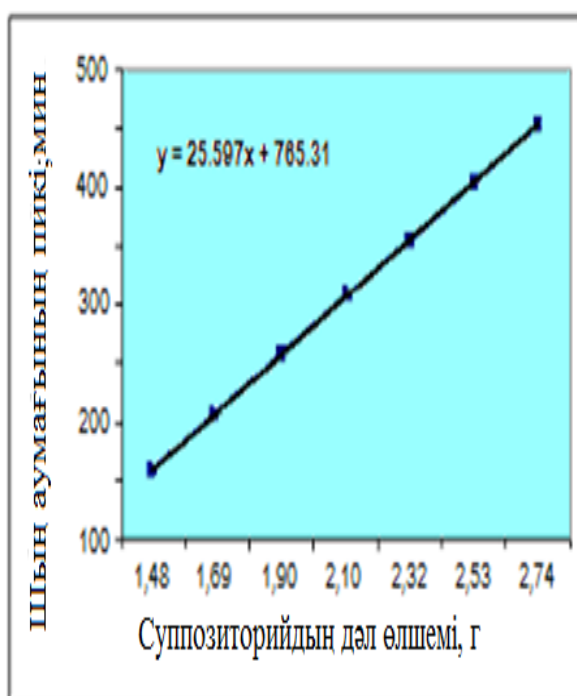
Берілген әдіс нәтижесінің сызықтығы мен аналитикалық аймағы, «Plantacol» суппозиторийлерінің β -ситостерол мен лупеол, α -пинен мен камфора құрамынан 70 - 130% интервалында концентрацияның 7 деңгейінде 7 үлгідегі сынама (№ 18 - 19 ерітінділер) сандық талдау нәтижесінде алынған, экстрактаны статистикалық өңдеу арқылы анықталды.

Аналитикалық белгілердің (шың алаңының шартты бірлігі) талданатын заттарға тәуелділігі (граммен) 18 және 19 суреттерде графикалық көрсетілген.

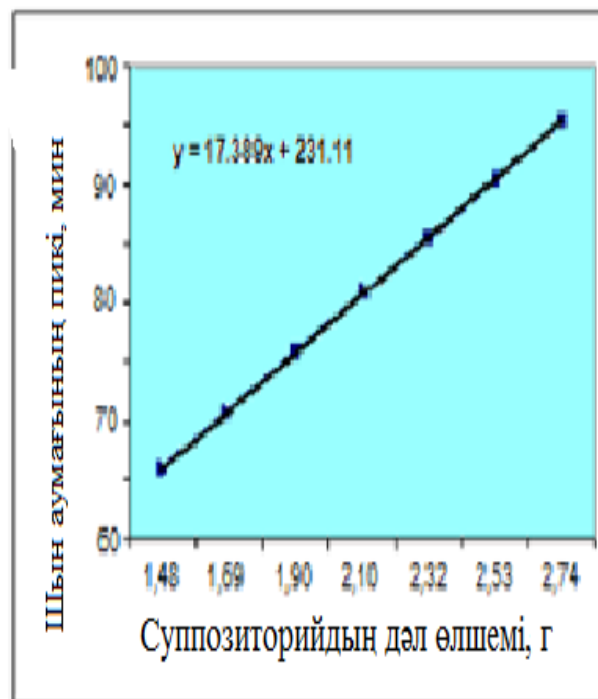
Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуімен сипатталған: $y = bx + a$, бұл жерде b – тіке еңкею бұрышының тангенсі; a – тіке сызықтың y осымен қиылысу нүктесі.

β -ситостерол үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y = 25,597x + 765,31$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9989).

Лупеол үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y = 17,389x + 231,11$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9989).



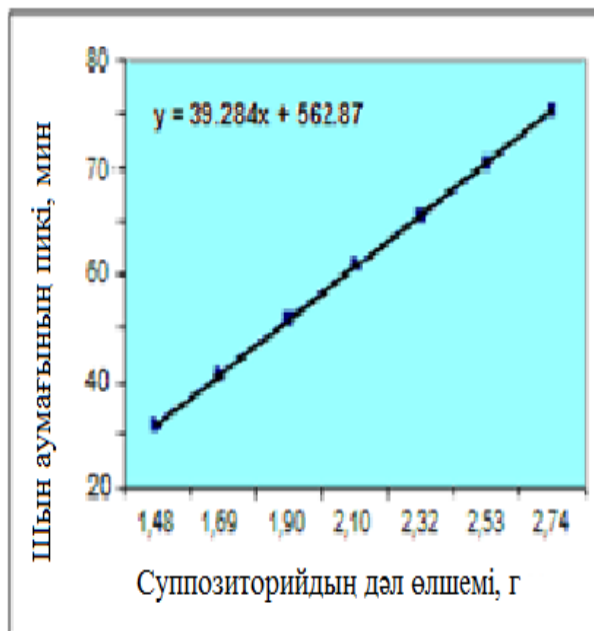
Сурет 18 - «Plantacol» суппозиторийлерінің құрамы β -ситостерол пик аумақ мағынасына тәуелді



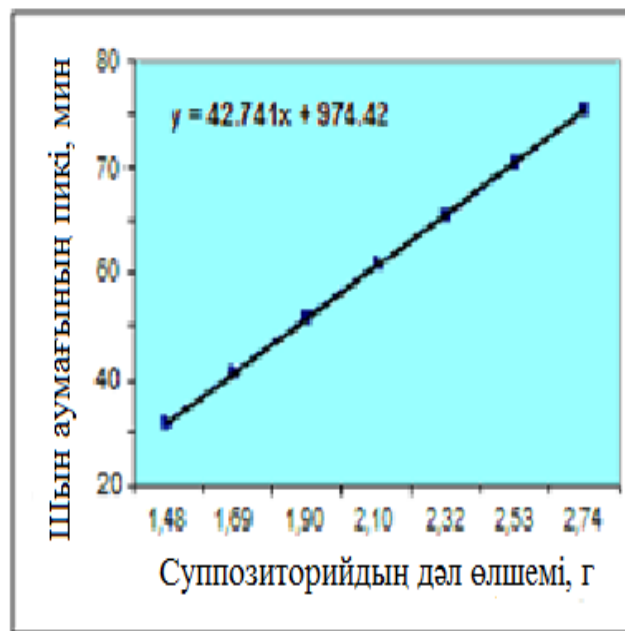
Сурет 19 - «Plantacol» суппозиторийлерінің құрамы лупеол пик аумақ мағынасына тәуелді

α -пинен үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y = 39,284x + 562,87$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9989).

Камфора үшін калибрлік тәуелділік келесі теңдеумен сипатталады: $y = 42,741x + 974,42$, ал сызықтық корреляция жоғары коэффициентпен сипатталады (0,9989).



Сурет 20 - «Plantacol» суппозиторийлерінің құрамы α -пиненнің пик аумақ мағынасына тәуелді



Сурет 21 - «Plantacol» суппозиторийлерінің құрамы камфораның пик аумақ мағынасына тәуелді

Алынған нәтижелерге сәйкес, 70-130 % интервалындағы № 14 - 21 зерттелуші ерітінділердегі β - ситостерол мен лупеол, α - пинен мен камфора хроматографиялық шыңдар алаңы көрсеткіштері арасындағы сызықты тәуелділік сақталады. Бұл интервалды әдістің аналитикалық аймағы ретінде анықтауға болады.

Әдістің дұрыстығы әдістің жүйелі қателіктерін көрсетеді және талданатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерациясының пайызы ретінде көрсетіледі. Берілген әдістің дұрыстығы, 7 аналитикалық концентрацияларды (15 - 18 кестелер) үш рет қайтадан анықтау үшін β -ситостерол мен лупеол, α -пинен және камфора, стандартты үлгілерін пайдалана отырып, № 14 - 21 суреттердегі ерітінділерінің талдау нәтижесі бойынша анықталды. Көрсетілген деректерге сәйкес, әдіс қанағаттанарлық нақтылыққа ие. β - ситостерол үшін регенерацияның орташа пайызы 99,98%, алынған деректер 98-100,7% интервалында орналасқан, лупеол үшін регенерацияның орташа пайызы 99,7 % құрайды, алынған деректер 97-100,7% интервалында орналасқан, ал. α - пинен үшін регенерацияның орташа пайызы 99,98%,

алынған деректер 98-101,2% интервалында орналасқан, камфора үшін регенерацияның орташа пайызы 99,64%, алынған деректер 98-101% интервалында орналасқан,

Кесте 15 - β -ситостеролдың сандық анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлеріндегі β -ситостерол саны, %	β -ситостерол саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
70	0,0154	0,0155	100,7
80	0,0176	0,0175	99,4
90	0,0198	0,0199	100,5
100	0,0220	0,0221	100,4
110	0,0242	0,0241	99,6
120	0,0264	0,0265	100,4
130	0,0286	0,0283	98,9
* 3 анықтаманың орташасы			

Кесте 16 - Лупеолды сандық анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлеріндегі лупеол саны, %	Лупеол саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
70	0,00368	0,00365	99,2
80	0,00420	0,00423	100,7
90	0,00473	0,00474	100,2
100	0,00525	0,00523	99,6
110	0,00578	0,00576	99,7
120	0,00630	0,00625	99,2
130	0,00683	0,00678	99,3
* 3 анықтаманың орташасы			

Кесте 17 - α -пиненді сандық анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлеріндегі α -пинен саны, %	α -пинен саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
1	2	3	4
70	0,00084	0,00085	101,2
80	0,00096	0,00097	101,0

17 - кестенің жалғасы

1	2	3	4
90	0,00108	0,00106	98,2
100	0,00120	0,00121	100,8
110	0,00132	0,00130	99,5
120	0,00144	0,00142	98,6
130	0,00156	0,00157	100,6
* 3 анықтаманың орташасы			

Кесте 18 - Камфораның сандық анықтау әдісінің дұрыстығын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлеріндегі камфора саны, %	Камфора саны, г	Табылғаны *, г	Регенерация*, %
70	0,00088	0,00086	97,7
80	0,00100	0,00101	101,0
90	0,00194	0,00191	98,5
100	0,00125	0,00126	100,8
110	0,00138	0,00137	99,3
120	0,00150	0,00151	100,7
130	0,00163	0,00162	99,4
* 3 анықтаманың орташасы			

Аналитикалық әдістің қайта жаңғырту көп рет қолдану кезінде жеке анықтау нәтижесінің сәйкес келу деңгейі бойынша талдау сенімділігін сипаттайды (19 - 22 кестелер).

Кесте 19 - β -ситостеролды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртуын бағалау

«Plantacol» суппозиторийлерінен β -ситостеролды сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдау нұсқалары, X_i , г	2,13; 2,11; 2,09; 2,14; 2,08; 2,11; 2,12; 2,12; 2,10
Таңдама көлемі, n	9
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X_{cp}	2,11
Стандартты ауытқу, S	0,36
Стьюдент критеріі, t (P, f)	2,54
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	0,0024
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,30

Кесте 20 - Лупеолды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртуын бағалау

«Plantacol» суппозиториілерінен лупеолды сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдама көлемі, n	2,13; 2,11; 2,09; 2,14; 2,08; 2,11; 2,12; 2,12; 2,10
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X_{cp}	9
Стандартты ауытқу, S	2,11
Стьюдент критеріі, t (P, f)	0,47
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	3,98
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,0048
Таңдама көлемі, n	0,60

Кесте 21 – α - пиненді сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртуын бағалау

«Plantacol» суппозиториілерінен α -пиненді сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдама көлемі, n	2,13; 2,11; 2,09; 2,14; 2,08; 2,11; 2,12; 2,12; 2,10
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X_{cp}	9
Стандартты ауытқу, S	2,11
Стьюдент критеріі, t (P, f)	0,32
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	2,28
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,0029
Таңдама көлемі, n	0,28

Кесте 22 – Камфораның сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртуын бағалау

«Plantacol» суппозиториілерінен камфораны сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдама көлемі, n	2,13; 2,11; 2,09; 2,14; 2,08; 2,11; 2,12; 2,12; 2,10
Таңдаманың орташа көрсеткіші, X_{cp}	9
Стандартты ауытқу, S	2,11
Стьюдент критеріі, t (P, f)	0,38
Сенімді интервалдың жартылай ені, ΔX_{cp}	2,42
Салыстырмалы қателігі, e_{cp} , %	0,0032
Таңдама көлемі, n	0,34

19 - 22 кестелерде көрсетілген қайта жаңғыру параметрлері бойынша, берілген әдістің қайтадан жаңғыруы жақсы деген қорытынды жасауға болады. Орташа нәтижені анықтаудың салыстырмалы қателігі β -ситостерол үшін - 0,30%, лупеол – 0,60%, α -пинен - 0,28%, камфора – 0,34% құрайды

Қорытынды: Валидациялық сипаттамалар бойынша, жасалған әдістеме, «Plantacol» суппозиторийлерінен β – ситостерол мен лупеол, α -пинен, камфора құрамын анықтау үшін спецификалық болып табылады, коррекциялық нақтылық пен қайта қосылумен, $\pm 30\%$ аналитикалық аймақтағы сызықты тәуелділікпен сипатталады, бұл «Plantacol» суппозиторийлерінен β -ситостерол мен лупеол, α -пинен, камфораның көлемді құрамын нақты анықтау үшін қолдануға мүмкіндік береді.

«Plantacol» суппозиторийлерінің тұрақтылығын анықтау

Кесте 23 - «Plantacol» суппозиторийлерінің тұрақтылығын анықтау бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижелері

Көрсеткіштері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия А.04.2015					
		1	3	6	9	12	18
1	2	3	4	5	6	7	8
Сипаттамасы	Суппозиторийлер ашық – сарғылт түсті	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:							
β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Лупеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
α – пинен	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Камфора	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Суппозиторийлердің әсер етуші заттардың біркелкілігі	Суппозиторийлердің біркелкілігін оны ортасынан кесу арқылы көзбен бақыланады. Кесінде ерімеген түйіршіктер болмауы қажет.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

23 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторийлер ішінен 18 суппозиторийлерде ауытқу $\pm 5\%$, 20 - дан 2 – інде ауытқу $\pm 7,5\%$ аспауы керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.7	35.9	35.6	35.8	35.9	35.7
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.5	7.8	7.9	7.8	7.7	7.9
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100 аэробты бактериялар және зеңдерге (суммарлы), 10 энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар рұқсат етіледі. 1 г <i>Pseudomonasaureginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β -Ситостерол - Лупеол - α -Пинен - Камфора	0.5% кем болмауы керек 0,1% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек	0.10% 0.15% 0.06% 0.05%	0.9% 0.14% 0.06% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.9% 0.13% 0.04% 0.04%	0.7% 0.12% 0.03% 0.03%
<p>Ескерту - Біріншілік орам: шекаралы ұяшықтарда Температура: 18\pm2°C Блғалдылығы: 60\pm5%</p>							

Кесте 24 – «Plantacol» суппозиторийлерінің тұрақтылығын анықтау бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижелері

Көрсеткіштері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар)					
		Серия Б.04.2015					
1	2	1	3	6	9	12	18
Сипаттамасы		3	4	5	6	7	8
Сипаттамасы	Суппозиторийлер ашық – сарғылт түсті	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:							
β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Лулеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
α – пинен	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Камфора	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	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

24 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадан ауытқу 20 суппозиторийлер ішінен 18 суппозиторийлерде ауытқу $\pm 5\%$, 20-дан 2 – інде ауытқу $\pm 7,5\%$ аспауы керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.7	35.9	35.6	35.8	35.9	35.7
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.5	7.8	7.9	7.8	7.7	7.9
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100 аэробты бактериялар және зәңдер (суммарлы), 10 энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар рұқсат етіледі. 1 г <i>Pseudomonas aureginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β -Ситостерол - Лупеол - α -Пинен - Камфора	0.5% кем болмауы керек 0,1% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек	0.10% 0.15% 0.06% 0.05%	0.9% 0.14% 0.06% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.9% 0.13% 0.04% 0.04%	0.7% 0.12% 0.03% 0.03%
Ескерту - Біріншілік орам: шекаралы ұяшықтарда Температура: 18 \pm 2°C Блғалдылығы: 60 \pm 5%							

Кесте 25 - «Plantacol» суппозиторийлерінің тұрақтылығын анықтау бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижелері

Көрсеткіштері	Спецификация: ауытқу нормалары	Мерзімдері (айлар) Серия В.04.2015					
		1	3	6	9	12	18
1	2	3	4	5	6	7	8
Сипаттамасы	Суппозиторийлер ашық – сарғылт түсті	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификация:							
β-ситостерол	Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісі дағының деңгейінде қызыл – күлгін дақ анықталуы тиіс (фитостеролдар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Лупеол	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпеноидтар).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Каротиноидтар	Каротиноидтар жасыл – сары фонда көк жолақтар түрінде анықталуы тиіс	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
á – пинен	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Камфора	1 мл зерттелетін ерітіндіге 1 тамшы күкірт қышқылындағы Р 1% ванилин Р ерітіндісін қосады, 3-5 минуттан кейін күлгін түсті бояу пайда болуы тиіс (терпендер).	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

25 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Орташа массасы және масса біркелкілігі	Орташа массадаан ауытқу 20 суппозиторийлер ішінен 18 суппозиторийлерде ауытқу $\pm 5\%$, 20-дан 2-інде ауытқу $\pm 7,5\%$ аспауы керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Балқу температурасы	37°C артық емес	35.7	35.9	35.6	35.8	35.9	35.7
Толық деформациялану уақыты, мин	15 мин артық емес	7.5	7.8	7.9	7.8	7.7	7.9
Микробиологиялық тазалығы	1 г препаратта 100 аэробты бактериялар және саңырауқұлақтар (суммарлы), 10 энтеробактериялар және кейбір грамтеріс бактериялар рұқсат етіледі. 1 г <i>Pseudomonas aureginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болуы рұқсат етілмейді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - β -Ситостерол - Лупеол - α -Пинен - Камфора	0.5% кем болмауы керек 0,1% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек 0.03% кем болмауы керек	0.10% 0.15% 0.06% 0.05%	0.9% 0.14% 0.06% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.8% 0.14% 0.05% 0.05%	0.9% 0.13% 0.04% 0.04%	0.7% 0.12% 0.03% 0.03%
<p>Ескерту - Біріншілік орам: шекаралы ұяшықтарда Температура: 18\pm2°C Блғалдылығы: 60\pm5%</p>							

Жоғарыдағы № 23, 24, 25 кестелерде келтірілген зерттеу нәтижелері көрсеткендей, батпақты иіртамыр сабағы және үлкен жолжелкен жапырағы көмірқышқыл экстракты негізінде жасалған «Plantacol» шартты атауымен берілген суппозиторийлердің үлгілерінде негізгі тұрақтылық көрсеткіштері және микробиологиялық тазалығы алынған жағдайда тұрақты екендігі анықталды.

Зерттеу нәтижелеріндегі ауытқулар тұрақтылық спецификациясының нормаларына сай келеді, сондықтан «Plantacol» шартты атауымен берілген суппозиторийлердің үлгілерінде айтарлықтай ауытқулар болмағанын атауға болады [130].

Егер препарат тұрақты болса онда оның сапасына әсер ететін негізгі қасиеттері, терапевтикалық әсері және т.б. көрсеткіштері сақталынды [130, б. 58]. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде самырсын майы негізінде жасалған «Plantacol» шартты атауымен берілген суппозиторийлердің сақтау мерзімі анықталды. Тұрақтылық спецификациясын ұзақ мерзімді сынауда алынған сапа көрсеткіштерінің тұрақты болуы «Plantacol» суппозиторийлерінің сақтау мерзімі 1,5 жыл деген қорытынды жасауға болады, зерттеу ары қарай жалғастырылады [130, б. 58].

4.3 «Plantacol» суппозиторийлер өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау

«Plantacol» суппозиторийлерді өндірудің технико-экономикалық негіздемесін жасау

Технико-экономикалық негіздеу «ФитОлеум» ЖШС базасында өндірілген суппозиторийлерге жүргізілді.

Технико-экономикалық негіздемелер «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірістік жобасына арналып құрастырылды. Өндірістік мекеме мен құрал-жабдықтар ДДСҰ GMP талаптарына сай жүргізілді. Мекемедегі өнімнің сапасы мыналарға байланысты қамтамасыз етіледі [131]:

- Германия, Италия, Қытай елдерінің қазіргі заманғы құрылғылары қолданылады [131, б. 111];

- Өндірістік үрдістің барлық сатыларында катал автоматтық бақылау жүйесі қамтылған [131, б. 111];

- Соңғы өнімнің сапасын технологиялық бақылау [131, б. 111].

«ФитОлеум» ЖШС базасынан алынған 2016 ж. наурызға дейінгі шығын түрлерінің бағасы [131, б. 111].

Өндірістік шығындарға келесілер жатады [131, б. 111]:

- Персоналдың еңбек жалақысының үлесіне 6 % [131, б. 111];

- Энергияны пайдалану, амортизациялық алымдар, ремонттық қор сияқты басқа да шығындарға 13% [131, б. 111];

26 – кестеде «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісіне кететін шығындарды есептеу нәтижелері келтірілген.

Кесте 26 – «Plantacol» суппозиторийлерінің бағасы бойынша экономикалық есептеулер

Өнімнің өндірістік бағасы		1000 орамға шаққанда			
№	Атаулары	өлш. Бірл.	Шығын нормасы кг	Бағасы (тенге)	Құны
1	2	3	4	5	6
Негізгі шикізаттар					
1	Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракты	кг	0,5	4800	2400,00
2	Батпақты иіртамырсабағының көмірқышқылды экстракты	кг	0,5	4800	2400,00
3	Күнбағыс майы	кг	0,4	400	160
4	Твин – 80	кг	0,1	4960,00	496,00
5	Какао майы	кг	18,6	3500,00	65100,00
6	Қатты парафин	кг	1,85	1160,00	2146,00
7	Блистерлік орам	орам	1050,0	2,62	2751,00
Барлығы – негізгі шикізат					75453,00
Көмекші материалдар					
1	Фильтр қағазы	кг	0,75	350,00	262,50
	Фильтрлік сукно	м	2,05	74,23	152,17
	Мақта	кг	0,25	500,00	125,00
2	Дәке	м	0,10	25,00	2,50
3	Тазартылған су	л	100,00	45,00	4 500,00
4	Капроннан жасалған елеуіш	м	0,01	350,00	3,50
5	Пачка	шт.	1005,00	10,71	10 763,60
6	Қорап	шт.	17,00	73,00	1241,00
7	Бақылау талоны	шт.	17,00	2,49	42,33
8	Нұсқаулық	шт.	1005,00	0,30	301,50
9	Скотч	м	82,00	2,95	241,9
10	Топтық этикетка	шт.	17,00	0,78	13,26
Барлығы – көмекші материалдар					17649,26
Өндірістік басқа да шығындар					
1	Жалақы + жіберілімдер				2 500,00
2	Басқа шығындар				5 000,00
Барлығы – басқада шығындар					7 500,00
Барлығы – өндірістік баға					101546,26
Толық баға					
Өндірістік баға					101546,26
Әкімшілік шығындар				39 %	39603,04
Коммерциялық шығындар				20 %	20309,252

26 кестенің жалғасы

1		2
Барлығы – толық баға		161458,55
Босатудың есептелген минимальды бағасы		
Толық бағасы		161458,55
Минимальды пайда (рентабельділік)	30 %	48437,565
Барлығы босатудың есептелген минимальды бағасы 1000 қорап		209896,11
Өнім бір бірлігіне есептелген баға		209,8

Өнімнің 1000 қорап өндірісіне арналған шығынды есептеу келесілерден (26 кесте) құралады:

- ДҚ өндірістік бағасынан;
- толық бағадан;
- босатуға есептелген минимальды бағадан.

Негізгі шикізат (64,29%) және көмекші материалдар (24,39%) өнімнің өндірістік бағасының 88,68 % құрайды. Өндірістік басқада шығындардың мөшері 11,32%. Оған – жалақы және қызметші жіберілімдері (3,77%), басқа шығындар (энергияны тұтыну, амортизация және қондырғыларды жөндеу) өндірістік бағаның 7,55% құрайды [141].

Толық баға келесілерден құралады:

- өндірістік баға;
- әкімшілік шығындар – 39%;
- коммерциялық шығындар – 20%;

Әкімшілік шығындарға келесілерге: қосылған бағаға, кәсіпорын пайдасына, кәсіпорын иелігіндегі заттарға және басқаларға салынатын салықтар кірген. Коммерциялық шығындар маркетингтік зерттеулер мен жарнамаларға жұмсалады [141, б. 94-95]. Босатудың есептелген минимальды бағасы толық бағаның және минимальды пайданың (рентабельділіктің) қорытындысы болып саналады.

1000 орам үшін есептелген минимальды баға **209896,11** теңге. Бір блистер үшін есептелген минимальды баға **209,8** теңге.

Табысы мен сатылу мерзімі

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

- капиталды салымдардың қосындысы – 209800000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 8213036 теңге;
- суппозиторийлердің 1 қорабы 209,8 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі суппозиторийлердің 1 қорабының сатылу бағасы 209,8 теңге (несие қарыздарын төлеген соң баға төмендетілуі мүмкін);
- «Plantacol» суппозиторийлерінің сатылымы кезіндегі жылдық пайда 209,8 теңге бойынша: $209,8 * 1000000 = 209800000$ теңге;
- жылдық табыс $209800000 - 201586964 = 8213036$ теңгені құрайды.

Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың (окупаемость) сатылу мерзімі 7 формулаға сай есептеледі:

$$T = K : П = 209800000 : 8213036 = 2 \text{ жыл } 3 \text{ ай} \quad (7)$$

«Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісінің технико-экономикалық көрсеткіштері анықталды.

5 ҮЛКЕН ЖОЛЖЕЛКЕН ЖАПЫРАҚТАРЫНЫҢ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ ЭКСТРАКТАРЫНЫҢ ЖӘНЕ «PLANTACOL» СУППОЗИТОРИЙЛЕРІНІҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН АРНАЙЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

5.1 Микробиологиялық зерттеулер – in vitro әдіспен микробқа қарсы белсенділігін анықтау

Экстракттар мен суппозиторийлердің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу, Ұлттық фармацевтикалық университеттің (Украина, Харьков қаласы) биотехнология кафедрасында және С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінде жүргізілді. Талдау үшін келесі экстракттар үлгісі мен суппозиторийлер алынды:

Батпақты иір тамырсабағынаң көмірқышқылды экстрактысының микробқа қарсы белсенділігі Ибадуллаева Г.С. «СО₂ экстрактары негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау» (PhD) философия ғылыми докторлық диссертациясында зерттеліп анықталғын [100].

№1. Жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы;

№2. «Plantacol» суппозиторийлері.

Экстракттар үлгісі мен суппозиторийлердің микробқа қарсы белсенділігін in vitro агарға диффузиялау әдісімен зерттелді («кұдықтар» дісі), ол микроағзалар культурасына алдын ала себілген, агарға белсенді әсер етуші заттардың диффундирлеуіне негізделген. Зерттеулер қатаң асептикалық шарттарда, ламинарлы бокстарды қолдана отырып жүргізілді (биологиялық қауіпсіздік кабинеті АС2-4Е1 «Esco», Индонезия).

Тест - культуралар ретінде Американдық типті мәдениеттері жиынтығынан микроағзаларды пайдаланды (АТСС – American Type Culture Collection): грам оң бактериялар *Staphylococcus aureus* АТСС 25293, споралы культура *Bacillus subtilis* АТСС 6633, грам теріс культурасы *Escherichia coli* АТСС 25922. Антифунгальды белсенділігін - *Candida albicans* АТСС 885-653 – дрожж тәрізді зендер тұқымдас кандида қатынасында анықтады. .

Микробқа қарсы белсенділік көрсеткішіне, Петри табақшасындағы агарланған қоректендіргіш ортада пайда болатын тест – микроағзаларының өсуінің тежелу зонасының өлшемі жатады. Өсуінің тежелу зонасының диаметрін нақтылығы 1 мм дейін өлшеген, сонымен бірге көрінетін өсу зонасының толығымен болмауына бағдарланған.

Зерттеу жүргізу кезінде физиологиялық ерітіндідегі бактериальды микроағзалардың тәуліктік суспензиялары мен екі тәулікті дрожж тәрізді зендер культурасы қолданылды. Микробты жүктеме 1 мл қоректендіргіш ортада (КОЕ /мл) колонна түзетін микроағзалар бірлігі 1×10^7 құрады.

Горизонтальды жазықтықта орналасқан Петри табақшасына 10 мл зақымдалмаған «аш» агарды АГВ енгізеді (бактериальды культуралармен жұмыс жасау үшін жоғарғы қабатқа ет – пептонды агарды (ЕПА) қолданылды, дрожж тәрізді зендермен жұмыс үшін – Сабуро агары), агардың осы қабаты

қатқаннан соң, бір - бірінен бірдей арақашықтықта бетіне біркелкі қабатпен стерильді болат цилиндрлер қойып (биіктігі $10,0 \pm 0,1$ мм, сыртқы диаметрі $8,0 \pm 0,1$ мм) жоғарғы қабатын балқытылған, $45-48$ °С дейін салқындатылған көлемі 15 мл микроағзалар культуралары бар агарды құяды (13,5 мл балқытылған агар мен 1,5 мл микроағзалардың микробты аспасы, жүктемесі 1×10^7 КОЕ/мл). Салқындатылып, жоғарғы беті қатқаннан кейін цилиндрлерді стерильды шымшуырман алып, пайда болған ұйшықтарға зерттелуші экстракт үлгілерін толығымен толтырғанша енгізеді (0,25-0,3 мл).

Себілген Петри табақшаларын термостатқа салады - бактериялыды культураларды $32,5 \pm 2,5$ °С температурасында 18-24 тәулікке, дрожж тәрізді зен культурасын $22,5 \pm 2,5$ °С температурасында 48 тәулікке. Микроағзалар өсуі тежелуі зонасының диаметрі зерттелуші үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін сипаттайды.

Микроағзалар өсуі тежелуі зонасының диаметрі сараптамалы үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін келесідей сипаттайды:

- ұяшық маңында микроағзалар өсуі тежелу зонасы жоқ, және де өсуінің тежелу зонасы 10 мм дейін, ұяшыққа енгізілген экстракттар үлгілері мен суппозиторийлер микроағзаларға сезімтал емес;

- өсуінің тежелу зонасының диаметрі 11-15 мм зерттелуші экстракттар үлгісінің микроағзалар культураларына әлсіз сезімтал ретінде бағаланады ;

- өсуінің тежелу зонасының диаметрі 15-25 мм –зерттелуші үлгілерге штамм сезімтал ;

- өсуінің тежелу зонасының диаметрі 25 мм жоғары болса, микроағзалардың зерттелуші экстракттар үлгісі мен суппозиторийлер жоғары сезімтал екендігін дәлелдейді.

Микроағзалардың әртүрлі мәдениеттері қатынасында экстракттар үлгісінің және суппозиторийлердің микробқа қарсы белсенділігін зертеу бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижесі 27 кестеде көрсетілген.

Кесте 27 – Зерттелуші экстракттар үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігі

Зерттелуші үлгілер	Микроағзалар мәдениеті			
	S.aureus	B. subtilis	E. coli	C. albicans
	Микроағзалар өсуін тежеу зоналарының диаметрі , мм			
Жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы	18-19	18-19	16-17	21-22
«Plantacol» суппозиторийлері	20-21	19-20	17-18	21-22
“ – “ – микроағзалар өсуін тежеу зонасының болмауы				

Сараптама жүзінде алынған және 27 кестеде көрсетілген деректер көрсеткендей, №1 экстракт үлгісі (жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы) микроағзалардың барлық қолданылатын штаммы (грамм теріс

және грамм оң) қатынасында микробқа қарсы белсенділік танытады, және де дрожж тәрізді Кандида зеңі қатынасында белсенділікке ие.

Сонымен, №1 экстракт әсер етудің кең спектріне ие, және микроағзалардың барлық мәдениеттері бұл экстрактқа сезімтал (өсуінің тежелу зонасының диаметрі 16 – дан 22 мм дейін).

№2 «Plantacol» суппозиторийлері микроағзалардың барлық қолданылатын штаммы (грамм теріс және грамм оң) қатынасында микробқа қарсы белсенділік танытады, және де дрожж тәрізді Кандида зеңі қатынасында белсенділікке ие. Сонымен, әсер етудің кең спектріне ие, және микроағзалардың барлық мәдениеттері бұл суппозиторийлерге сезімтал (өсуінің тежелу зонасының диаметрі 16 – дан 22 мм дейін).

Сонымен, №1 (жолжелкен көмірқышқылды экстрактысы) экстракт үлгісі мен №2 «Plantacol» суппозиторийлері микробқа қарсы әсер көрсететіндігі анықталды.

Экстракттар үлгілерімен суппозиторийлердің микробиологиялық тазалығын зерттеу туралы есебі.

Микробиологиялық тазалыққа зерттеулер Ұлттық фармацевтикалық университеттің (Украина, Харьков қаласы) биотехнология кафедрасында және С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінде микробиология кафедрасында жүргізілді. Талдау үшін экстракттар үлгісі мен суппозиторийлер алынды:

Батпақты иір тамырсабағынаң көмірқышқылды экстрактысының микробқа қарсы белсенділігі Ибадуллаева Г.С. (PhD) философия ғылыми докторлық диссертациясында зерттеліп анықталған [100].

№1. Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы;

№2. «Plantacol» суппозиторийлері.

Экстракттар үлгісімен суппозиторийлердің микробиологиялық тазалығын зерттеу үшін Қазақстан Республикасының МФ әдісін қолданылды (ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13), бұл сараптама нәтижесінде алынған, статистикалық өңделген нәтижелердің негізінде үлгілердің сапалық сипаттамаларын объективті бағалауға мүмкіндік береді.

Микробиологиялық тазалыққа зерттеулерді ламинарлы бокс (биологиялық қауіпсіздік кабинеті АС2-4Е1 «Esco», Индонезия) шарттарында қатаң асептикалық жағдайда Петри табақшасына екі қабатты себу әдісімен жүргізілді.

Микробиологиялық ластануы деңгейін бағалау: 1 г экстракттар мен суппозиторийлердің аэробты мезофильді бактериялардың (ТАМС) жалпы санын, дрожж тәрізді және зеңдердің (ТҮМС) жалпы санын және *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерияларының болмауын анықтау. Ректальды және оральды қолдануға арналған дәрілік заттардың сулы үлгілерінің 1 г. аэробты микроағзалардың (ТАМС) жалпы санынан 10^3 КОЕ (колония түзетін бірліктер) көп емес; дрожж тәрізді және зеңдердің жалпы санынан (ТҮМС) – 10^2 КОЕ) көп емес мөлшерде рұқсат етіледі.

Аэробты микроағзалардың жалпы санының тіршілікке қабілеттілігі әдісінің жарамдылығын тексеру үшін, тест – штаммдар ретінде Американ

мәдениеттер жиынтығының келесі микроағзаларын қолданды (АТСС): *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027, *Bacillus subtilis* АТСС 6633, *Candida albicans* АТСС 10231, *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404.

ҚР МФ талаптарына сәйкес келесі тығыз және сұйық қоректендіргіш орталар қолданылды: соя-казеинді агар (тірі бактериялар санын анықтау), Сабуро-декстрозды агар (зеңдер санын анықтау үшін), соя-казеинді сорпа (микроағзалардың белгілі түрлерінің болуын анықтау кезінде алдын ала инкубациялау үшін), манитті-тұзды агар (*Staphylococcus aureus* бактериясын анықтау үшін), цетримидті агар (*Pseudomonas aeruginosa* анықтау үшін), агар Мак-Конки (*Escherichiacoli* бактериясын анықтау үшін).

Нәтижесін бағалау кезінде қателіктердің алдын алу мақсатында алдын ала зерттеулер бойынша барлық экстракттар үлгілерінің микробқа қарсы қасиетке ие екендігі анықталған. Микробқа қарсы әсерін бейтараптандыру үшін 1:10 қатынасында экстракт дайындап, натрий хлоридімен және рН 7,0 пептонмен буферлі ерітінді қосады. Экстракттар мен суппозиторийлерді араластырғаннан кейін (1:10) барлық зерттелуші үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі байқалды.

Талдауды жүргізу үшін экстракттар үлгісі мен суппозиторийлерді 2,0 г таңдап, натрий хлоридімен және рН 7,0 пептонмен буферлі ерітіндіні, соңғы көлемі 20 мл дейін қосады. Петри табақшасына диаметрі 9 см, 15 мл соя-казеин агарян немесе Сабуро-декстрозды агарды 45 тен 50°C температурасында енгізеді, қоректендіргіш ортаның қатуын күтеміз.

Зерттелуші қоспаның (1:10) 4 мл балқытылған 45°C жоғары емес температурада салқындатылған агарланған ортаға 1 мл салады. Пробирка құрамын тез араластырып, қоректендіргіш ортасының бір қабаты дайындалған Петри табақшасына салады. Петри табақшасын тез шайқау арқылы қоректендіргіш ортаның жоғарғы қабатын біркелкі етіп үлестіреді. Әрбір араластыру үшін әрбір қоректендіргіш ортамен үш петри табақшасын дайындады.

Соя - казеин агары бар табақшаларды 30-35°C температурада 5 тәулік инкубациялайды, Сабуро-декстрозды агары бар табақшаларды 20-25°C температурасында 7 тәулік инкубациялайды. Әрбір қоректендіргіш орта үшін колония санының орташа арифметикалық көрсеткішін есептеп, дәрі затының 1 граммында КОЕ санын анықтады.

Дайындалған экстракттар үлгілері мен суппозиторийлердің инкубациясы (1:10 араластыру) манатті – тұзды агарда (температура 30-35°C – 72 сағат), цетримидті агарда (температура 30-35°C – 72 сағат) және Мак-Конки агарында (30-35°C – 72 сағат) өскен колониялардың жоқтығын көрсетті, бұл *Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерияларының 1 г зерттелуші экстракттар үлгісінде жоқтығын көрсетелді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижелері 28 кестеде көрсетілген. Кесте 28 - Экстракттар үлгілерімен суппозиторийлердің микробты тазалығын бақылау нәтижелері

Үлгі	Үлгі саны	Араластыру	1 г экстрактағы микроағзалардың жалпы саны		Микроағзалар		
			бактерий (ТАМС) КОЕ/г	грибов (ТҮМС) КОЕ/г	E. coli	Staph. aureus	Ps. aeruginosa
Үлкен жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы	2,0 г	1:10	<10	<10	Өсуі жоқ	Өсуі жоқ	Өсуі жоқ
«Plantacol» суппозиторийлері	2,0 г	1:10	<10	<10	Өсуі жоқ	Өсуі жоқ	Өсуі жоқ

Сонымен, экстракттар үлгілері мен суппозиторийлерде (№1 жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы; №2 «Plantacol» суппозиторийлері) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерияларының жоқтығы сараптама жүзінде дәлелденді.

Зеңнің жалпы саны (ТҮМС) барлық экстракттар үлгілерінде (№1 жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы; №2 «Plantacol» суппозиторийлері) 10 КОЕ/г кем екендігі анықталды.

1 г экстракттар үлгілерінде бактериялар саны (ТАМС) (№1 жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы; №2 «Plantacol» суппозиторийлері) 10 КОЕ/г кемді құрайды.

Сонымен, алынған сараптама нәтижелері, берілген экстракттар үлгілерінің (№1 жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы; №2 «Plantacol» суппозиторийлері) ҚР МФ талаптарының «Стерильді емес дәрілік заттар микробиологиялық тазалығы» көрсеткіші бойынша сәйкес келетіндігін дәлелдеді [115].

5.2 Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» суппозиторийлерінің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін зерттеу

Батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысының өткір уыттылығы Ибадуллаева Г.С. (PhD) философия ғылыми докторлық диссертациялық жұмысында зерттеліп анықталғын [100].

Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысының және «Plantacol» суппозиторийлерінің өткір уыттылығының мерзімді әсер ету мен орташа өлімге алып келетін орташа мөлшерін (ЛД₅₀) анықтау шарттарында денсаулық үшін зерттелуші заттың қауіпсіздігі туралы ақпарат алу мақсатында анықтады.

Зерттелетін үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысының және «Plantacol» суппозиторийлерінің уыттылық деңгейін бағалау үшін Т.В. Пастушенконың экспресс – әдісін пайдаланды [138].

Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы мен «Plantacol» суппозиторийлерінің өткір уыттылығы жануардың екі түрінде зерттелді: ақ тексіз тышқандар мен ақ тексіз егеуқұйрықтарға асқазан ішіне енгізу арқылы зерттеді. Тышқандарға жүргізілген зерттеулер нәтижелері 29 кестеде көрсетілген.

Кесте 29 - Тышқандарға асқазан ішіне енгізу арқылы үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысы мен «Plantacol» суппозиторийлерінің өткір уыттылығын зерттеу

Атауы	Жануарлардың өлімі/жануарлар саны				
	Мөлшері , мг/кг				
	500	1000	2000	4000	5000
Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
«Plantacol» суппозиторийлері	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Кестеде көрсетілгендей, 14 күн бойына үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысы мен «Plantacol» суппозиторийлерінің зерттелген барлық мөлшерлерінен жануарлардың өлімі болмады. Сараптамалық жануарлардың тіршілігі бақылау тобындағы жануарлар тіршілігінен айырмашылығы болмады. Барлық жануарлар белсенді, тәбеті жақсы, терісі тегіс.

Берілген нәтижелер деректерін растау үшін, сызықты емес егеуқұйрықтарға бір рет асқазан ішіне енгізу арқылы сараптама жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 30 кестеде көрсетілген.

Кесте 30 - Үлкен жолжелкен жапырақтарының экстракты мен «Plantacol» суппозиторийлерін егеуқұйрықтарға асқазан ішіне енгізу арқылы өткір уыттылығын зерттеу

Атауы	Жануарлардың өлімі/жануарлар саны				
	Мөлшері , мг/кг				
	500	4000	5000	6000	6500
Жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
«Plantacol» суппозиторийлері	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Нәтижелерде көрсетілгендей, үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысы мен «Plantacol» суппозиторийлерін егеуқұйрықтарға пероральды енгізу жануарлардың өлімін тудырмағандығын анықтадық.

14 күндік бақылау, екі сараптама тобы жануарларының қозғалмалы, тері беті тегіс екендігін көрсетті, жануарлар жемді жақсы жеп, вегетативті бұзылыстар тіркелген жоқ. Осының барлығы, үлкен жолжелкен жапырақтары мен «Plantacol» суппозиторийлерін бір реттік енгізуінің токсикалық әсері жоқтығын дәлелдейді. К.К. Сидорованың жіктеуіне сәйкес [138, б. 832] зерттелген көмірқышқылды экстракттар мен суппозиторийлер токсикалық емес заттарға жатады.

Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлері қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу

Зерттелуші иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттарымен «Plantacol» суппозиторийлерінің биологиялық белсенділігін зертеуді қабынуға қарсы белсенділігін анықтаумен басталды.

Зерттеулер салмағы 210-240 г. сызықты емес жыныстық жетілген егеуқұйрықтар аталығына, циклооксигеназа жүйесіне экстракттардың әсерін бағалау үшін, каррагенин инъекциясы тудырған жедел экссудативті қабыну үлгісінде жүргізілді.

Жедел каррагенинді ісік егеуқұйрықтардың артқы аяғының апоневрозына субплантарлы 0,1мл 1% каррагенин ерітіндісін енгізу нәтижесінде пайда болды [138, б. 832]. Сараптама келесі схема бойынша жүргізілді: сынаққа алынған жануарлар 5 егеуқұйрықтардан 8 сараптамалық топқа бөлінді. 1 тобы – бақылау жануарлары (патология), 2 тобы – 10 мг/кг мөлшерінде батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 3 тобы - 25 мг/кг мөлшерінде батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 4 тобы – 50 мг/кг мөлшерінде батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 5 тобы - 10мг/кг мөлшерінде үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 6 тобы - 25мг/кг мөлшерінде үлкен жолжелкен

жапырағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 7 тобы – 50 мг/кг мөлшерінде үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар және 8 тобы - «Plantacol» суппозиторийлерін алған жануарлар, 9 тобы – 8 мг/кг мөлшерінде диклофенак натрий салыстыру ерітіндісін алған, 10 тобы – диклофенак жақпа майы жағылған жануарлар. Сыналатын көмірқышқылды экстракттар мен суппозиторийлер твинмен тұрақтандырып, флоготропты агенттің енгізуден 1 сағат бұрын енгіздік. Салыстыру препараты ретінде эталонды стероидты емес қабынуға қарсы препарат диклофенак натрий ФФ «Здоровье» және Диклофенак жақпа майы сол режимде қолданылды. Қабыну процессінің өршуін, зақымдалған аяқ көлемінің ұлғаюына қарай бағаланылып, он механикалық онкометр көмегімен өлшенді [138, б, 832]. Аяқтың көлемін сараптама басталғанға дейін өлшеніп, содан кейін каррегенин ерітіндісін енгізгеннен соң 1,2,3,4,5, сағаттан өлшеп, зерттелуші көмірқышқылды экстракттар мен салыстыру препаратының көмірқышқылды экстракттарының фармакологиялық белсенділігін динамикада бақылаған.

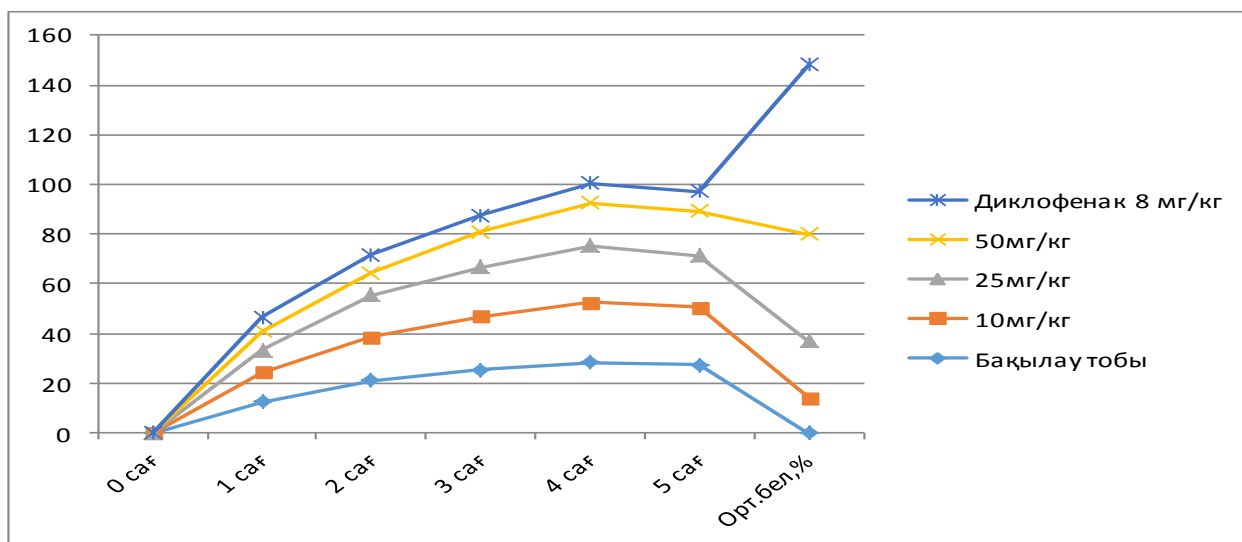
Қабынуға қарсы белсенділігін келесі формула арқылы есептеген:

$$A = \frac{P_k - P_d}{P_k} \times 100 \% , \text{ бұл жерде}$$

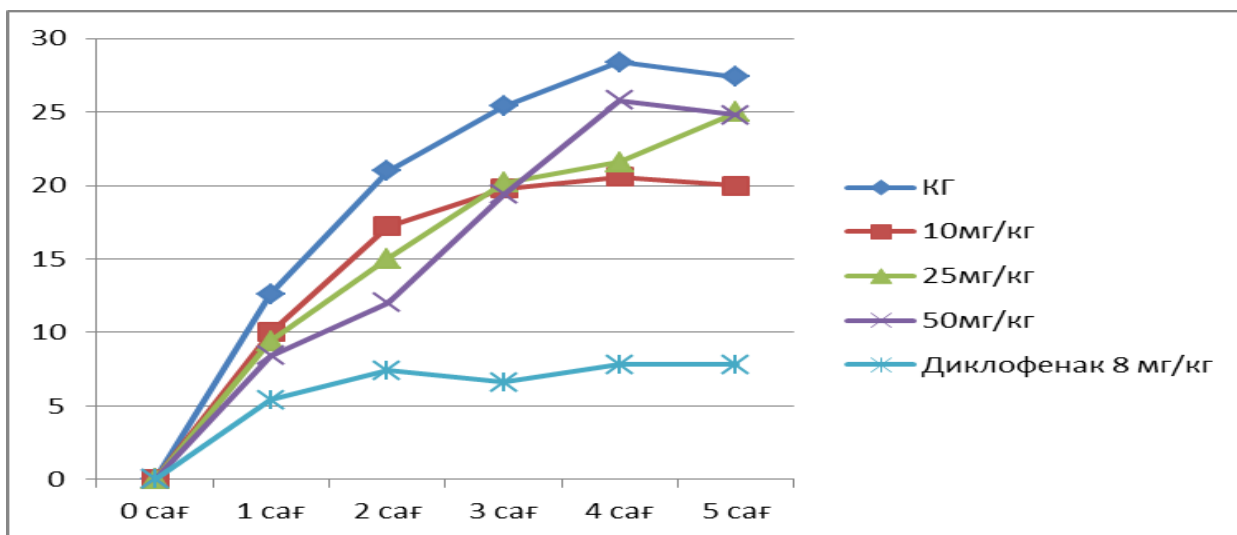
P_k – бақылау тобындағы зақымданған және сау аяқ көлемінің орташа айырмашылығы;

P_o – сынамалы тобындағы зақымдалған және сау аяқ көлемінің орташа айырмашылығы

Зерттеу нәтижелері 22 - 23 суреттерінде көрсетілген.



Сурет 22 - Егеуқұйрықтарда қабыну процессінің дамуына батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысының әсері



Сурет 23 - Егеуқұйрықтарда қабыну процессінің дамуына үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысының әсері

Сараптама нәтижелері көрсеткендей, (сурет 23) 10 мг/кг мөлшеріндегі батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы әлсіз қабынуға қарсы белсенділік танытады, бұл – 14%, 25 мг/кг мөлшеріндегі батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы ұстанымды қабынуға қарсы белсенділік көрсетті, бұл – 23% құрайды.

50 мг/кг мөлшеріндегі экстракт белгіленген қабынуға қарсы белсенділік танытты бұл - 43% құрады. 29 кесте мен 22 - 23 суреттердегі деректерде көрсетілгендей, батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы мөлшерге байланысты әсер етеді- қабынуға қарсы белсенділіктің максимальды көрсеткіші 50 мг/кг мөлшерінде 2 сағаттан кейін байқалады, және натрий диклофенагы салыстыру препаратының белсенділігімен сәйкес 58% және 65% сәйкес. Батпақты иірдің көмірқышқылды экстрактысы алғашқы үш сағатта қабынуды белсенді жояды, содан кейін қабынуға қарсы әсері әлсірейді.

Үлкен жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысы (29 кесте, 22 - 23 суреттер) 10 мг/кг мөлшерінде ұстанымды қабыну белсенділігін танытты – 23% 4 сағаттан кейін, 25 мг/кг мөлшерінде (21%) 2 сағаттан кейін. 50 мг/кг мөлшерінде үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы қабынуға қарсы белсенділігін танытты - 43%, 2 сағаттан кейін, содан кейін белсенділігі төмендейді, берілген көмірқышқылды экстракттың орташа белсенділігі 24% құрайды, ал натрий диклофенагының белсенділігінен 2,8 есе төмен.

Яғни, батпақты иір тамырсабағы мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттары 2 сағаттан кейін каррагенин қабынуын тежейді, сол мерзімде 50 мг/кг мөлшерінде иір мен жолжелкен максимальды қабынуға қарсы белсенділік көрсетеді.

Орташа белсенділік нәтижесі бойынша натрий диклофенагының, батпақты иір тамырсабағы мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысының қабыну дамуына әсерін келесі тәртіп бойынша орналастыруға

болады: натрий диклофенагы, 8 мг/кг (68%) > батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы, 50мг/кг (43%) > үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы, 50 мг/кг (24%), «Plantacol» суппозиторийлері 1мг/кг (59%) көрсеткіштерін көрсетті.

Кесте 31 - % каррагенин ерітіндісінен туындаған егеуқұйрықта қабыну процессінің дамуына батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысы әсерінің нәтижесі, n=5 ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Сараптама топтары	Көрсеткіші шарт.бірл.	Егеуқұйрық аяқтарында қабыну дамуының динамикасы, шарт. бірл.					Орташа белсенділігі, %
		1 сағаттан соң	2 сағаттан соң	3 сағаттан соң	4 сағаттан соң	5 сағаттан соң	
Бақылау патологиясы	$\Delta V, x \pm Sx$	12,60±1,63	21,00±2,10	25,40±1,99	28,40±1,54	27,40±2,58	-
Батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы 10мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	11,80±1,24 */**	17,60±1,89 */**	21,60±2,71 */**	24,20±1,66 */**	23,20±2,13 */**	14
	ПА, %	6	16	15	15	15	
Батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы , 25мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	9,00±0,80 *	17,00±2,85 */**	19,80±1,96 */**	22,60±1,96 */**	20,80±1,59 */**	23
	ПА, %	29	19	22	20	24	
Батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы , 50мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	7,60±1,72 *	8,80±1,59 *	14,00±4,14 *	17,40±3,68 *	17,80±3,84 *	43
	ПА, %	40	58	45	39	35	
Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы 10мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	10,00±1,34 */**	17,20±2,82 */**	19,80±1,32 */**	20,60±1,12 */**	20,00±1,38 */**	23
	ПА, %	21	18	22	27	27	
Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы , 25мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	9,40±0,75*	15,00±2,97*	20,20±2,15**/*	21,60±1,57**/*	25,00±2,10**/*	21
	ПА, %	25	29	20	24	9	
Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы, 50мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	8,40±1,44*	12,00±2,92*	19,40±1,69**/*	25,80±2,99*	24,80±3,01*	24
	ПА, %	33	43	24	9	9	
«Plantacol» суппозиторийлері	$\Delta V, x \pm Sx$	8,40±1,44*	12,00±2,92*	19,40±1,69**/*	25,80±2,99*	24,80±3,01*	59
	ПА, %	46	54	65	64	63	
Натрий диклофенагы (Здоровье), 8 мг/кг	$\Delta V, x \pm Sx$	5,40±1,57*	7,40±1,96*	6,60±2,01*	7,80±1,46 *	7,80±1,36*	68
	ПА, %	57	65	74	73	72	
<p>Ескерту – Мана – Уитни критеріін қолданудың статистикалық нәтижелерін анықтау үшін ; * – бақылау патологиясы қатынасында көрсеткіштер ауытқуы шынайы , p<0,05; ** – натрий диклофенагы препараты қатынасында көрсеткіштер ауытқуы шынайы, p<0,05; n– әрбір топтағы жануарлар саны .</p>							

Кесілген жара үлгісінде батпақты иір тамырсабақтарымен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарымен «Plantacol» суппозиторийлерінің жараны жазу белсенділігін зерттеу

Зерттеудің келесі кезеңі жарадағы репаративті процесстерге батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлерінің әсерін зерттеу. Егеуқұйрықтардың кесілген жараларының жақсы қалпына келетін үлгісі қолданылды. 50 мг/кг мөлшерінде батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлерінің қабынуға қарсы әсер ететіндігін ескере отырып, осы мөлшерді жараны жазу белсенділігін зерттеу үшін таңдалынды.

Салмағы 220-240 г егеуқұйрықтарға сызықты кесілген жараны жазу үшін, барбамил наркозымен арқаның жүндері қырылған бөлігінде ұзындығы 5.0 см, өлшемі 5x3 см² кескін жасалынды. Сол мезетте аралығы 1.0 см тігіс салынды. Жануарлар 5 топқа бөлінген: 1 топ – бақылау (интактты), 2 топ – бақылау патологиясы, 3 топ – батпақты иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 4 топ – үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар, 5 топ - «Plantacol» суппозиторийлерін алған жануарлар, 6 топ – натрий диклофенагы 8 мг\кг салыстыру препаратын алған жануарлар.

Көмірқышқылды экстрактармен «Plantacol» суппозиторийлерімен емдеуді келесі күннен бастап, 5 тәулік бойына жүргізілді. Егеуқұйрықтың сызықты кесілген жарасының жазылуы, жара шеттері бітісуінің беріктігі мен жылдамдығының артуы нәтижесінде дәнекер тінді эпителизирленген тыртықтың қалыптасуымен аяқталады.

6 тәулікте жануарларды сараптамадан шығарып, ранотензимометрді қолдана отырып, жара шеттерінің бітісу беріктігін анықтады. Репаративті белсенділігін келесі формула арқылы есептеді:

$$A_p = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k)}{\Delta M_k} \times 100 \% ,$$

Бұл жерде:

A_p – репаративті белсенділік, %;

ΔM_d – зерттелуші топ жануарларының тігісі ашылуына себе болған жүктеме ;

ΔM_k – бақылау жануарларының тігісі ашылуына себе болған жүктеме .

Регенативті регенерация жылдамдығын анықтайтын факторлардың біріне ақуызды алмасу жататындықтан, біз «Lachema » (Чехия) фирмасының реактив тер жиынтығы көмегімен биуретті әдіспен қан сарысуындағы жалпы ақуыз мөлшеріне анықтау жүргіздік.

Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» суппозиторийлерінің репаративті белсенділігін зерттеу нәтижелері 32 кестеде көрсетілген.

Кесте 32 – Егеуқұйрықтардың сызықты кесілген жара үлгісіне батпақты иір тамырсабағы мен үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлерінің репаративті белсенділігінің нәтижесі (n=5)

Сынақ шарттары	Тензиометрия көрсеткіштері, мл	Репаративті белсенділігі %	Егеуқұйрық қан сарысуындағы жалпы ақуыз, г/л
Интакті бақылау	-	-	85,14±3,46
Бақылау патологиясы	416,57±6,01	-	69,42±4,07*
Батпақты иір тамырсабағының көмірқышқылды экстрактысы 50 мг/кг	518,85±4,63**	24,56	73,42±4,01**
Үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстрактысы 50 мг/кг	578,43±4,23**	38,87	81,57±3,15**
«Plantacol» суппозиторийлері	598,68±4,73**	42,91	82,13±1,15**
Солкосерил, 1 мг/кг	620,03±2,59**/**	48,83	83,00±3,44**
<p>* – интакті бақылау қатынасында көрсеткіштер ауытқуы шынайы, $P \leq 0,05$; ** - бақылау патологиясы қатынасында көрсеткіштер ауытқуы шынайы, $P \leq 0,05$ *** - салыстыру препараты қатынасында көрсеткіштер ауытқуы шынайы, $P \leq 0,05$</p>			

Сараптама деректерін талдау (кесте 32) көрсеткендей, батпақты иір мен жолжелкеннің көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлері репаративті белсенділік танытты. Бірақ, ранотонзимометрдің көрсеткіштері бойынша, жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысының репаративті белсенділігі 38,87% құрайды және батпақты иір экстрактысының белсенділігінен 1,9 есе (24%), салыстыру препаратынан 10% артық. Батпақты иір тамырсабақтарымен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының әсерінен бақылау патологиясы тобымен салыстырғанда

жануарларда тыртық ұзындығы қысқарып, тыртық беріктігі артқан. «Plantacol» суппозиторийлерінің репаративті белсенділігі 42,91%, құрайды (кесте 32).

Салыстыру препараты солкосерил репаративті белсенділік танытуда – 42,91% және бақылау патологиясы жануарларымен салыстырғанда тыртық беріктігін арттырады, ал жолжелкеннің көмірқышқылды экстрактысын алған жануарлар тобы мен батпақты иір экстрактысын алған жануарлар тобының пайыздық үлесі кем.

Батпақты иір тамырсабақтарымен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары мен «Plantacol» суппозиторийлерінің репаративті процессті жасуша ішілік деңгейде белсендіреді, бұл бақылау патологиясы тобымен салыстырғанда, қан сарысуындағы жалпы ақуыз мөлшерінің жоғарылауын шынайы растайды.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан экстракт алу әдістеріне талдау жасалынып, оңтайлы әдіс ретінде көмірқышқылды экстракт алу әдісі таңдалынды. Көмірқышқылды экстракт алу үшін «Фито-Аромат» ЖШС өнеркәсіптік өндіріс орнында АКЭҚ-5 т қондырғысында келесідей экстракциялау режимдері таңдалынып алынып, жұмыс қысымы - 62 атм, 24 °С температурада 3900 г мөлшер шикізаттан 10г экстракт шығымы алынды.

2. Экстракттардың химиялық құрамын зерттеу нәтижесінде үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының құрамы хромато-масс-спектрометрия әдісімен 30 компонент анықталып, идентификацияланды оның негізгілері: β -ситостерол - 44.1%, лупеол - 10.9%, фитол - 8.59% және оның ацетаты - 4.17%, стигмастерин - 4.69 %, β -амирин - 4.20% құрайды. Зерттеу нәтижелерінде үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарын дәрілік қалыптар жасау үшін субстанциялар ретінде ұсындық. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының ұзақ мерзімді тұрақтылығы зерттелді және 2 жыл сақтау мерзімі анықталды. Сондай-ақ, аталған экстрактты алудың тәжірибелік-өндірістік технологиясы құрастырылып, тәжірибелік-өндірістік регламенті жасалынды.

3. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан және батпақты иір тамырсабағынан алынған көмірқышқылды экстракттар негізінде суппозиторийлердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалды. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан және батпақты иір тамырсабағынан алынған көмірқышқылды экстракттар негізінде суппозиторийлердің оңтайлы құрамын таңдап алу үшін 8 үлгі жасалынды. Алынған суппозиторийлерді ҚР МФ 1 Т, 518 бетінде сипатталған әдістер бойынша сипаттамасы, идентификациясы, орташа массасы және масса біркелкілігі, ауыр металдар, қышқылдық саны, балқу температурасы, толық деформациялану уақыты (минут), микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау. Зерттеулер барысында келесідей құраммен 4 – үлгі таңдалынып алынды: үлкен жолжелкен жапырағының көмірқышқылды экстракттары - 0,05 г, батпақты иіртамырсабағының көмірқышқылды экстракты – 0,05 г, какао майы – 1,86 г, күнбағыс майы – 0,04 г, твин – 80- 0,01, қатты парафин – 0,1. Оларға «Plantacol» деген шартты атау берілді.

4. «Plantacol» суппозиторийлерінің сапасын бағалау келесідей көрсеткіштер бойынша зерттелді: сипаттамасы, ерігіштігі, идентификация - ЖҚХ әдісімен анықталды, ауыр металдар, қышқылдық саны, балқу температурасы, толық деформациялану уақыты (минут), микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау – газ хроматографиясымен, қаптамасы, таңбалануы, тасымалдануы, сақталуы, сақтау мерзімі, негізгі фармакологиялық әсері. Зерттеу нәтижесінде суппозиторийлерге уақытша аналитикалық құжат жобасы жасалды және «Plantacol» суппозиторийлеріне тәжірибелік-өндірістік технологиясының регламенті құрастырылып, «ФитОлеум» ЖШС базасында тәжірибелік-өндірістік сериясы алынды. «Plantacol» суппозиторийлерінің ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеп, олардың 1 жыл 6 ай бойына сапалық көрсеткіштерінің

өзгермегенін анықтадық. зерттелді және сақтау 1 жыл 6 ай сақтау мерзімі анықталды.

5. «Plantacol» суппозиторийлері өндірісіне техника-экономикалық негіздемесі жасалынды. Зерттеу нәтижесінде 1 қорап суппозиторийлердің құны – 209 тенге 80 тиынды, күрделі жұмсалымдардың өтелімділігі «Plantacol» суппозиторийлер өндірісі үшін - 2 жыл 3 ай екендігі анықталды.

6. Үлкен жолжелкен жапырақтарының және батпақты иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» суппозиторийлерінің жедел уыттылығы мен тітіркендіргіш әсері зерттелді. Нәтижесінде, МЕМСТ 12.1.007-76 бойынша қауіптілігі V класс тобына жататын, уыттылығы мүлдем жоқ препараттар қатарына жатқызуға болатындығы анықталды. Үлкен жолжелкен жапырақтарының және батпақты иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракттарының және «Plantacol» суппозиторийлерінің фармакологиялық белсенділіген зерттеу барысында микробтарға қарсы, қабынуға қарсы, жараны жазатын белсенділіктері анықталды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Ибадуллаева Г.С. CO₂ экстракты негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау: дис. ... (PhD) док. фил. - Алматы, 2015. – Б. 6.
- 2 Нөкербек Ш. *Artemisia rupestris* өсімдігі негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау: дис. ... (PhD) док. фил. - Алматы, 2015. – Б. 7.
- 3 Ибадуллаева Г.С. CO₂ экстракты негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау: дис. ... (PhD) док. фил. - Алматы, 2015. – Б. 6.
- 4 Пилат Т.Л., Шарманов Т.Ш., Абдуллабекова Р.М., Костенко В.В. Основные принципы фармаконутрициологии (биологически активные добавки к пище). –Астана, Алматы, Шымкент, 2001. –312 с.
- 5 Гунько Н.А., Мусағалиева Ш.Г., Калелова Р.А., Бисембаев Э.М. Проблемы изучения лекарственного растительного сырья, его стандартизации и оценки качества // Фармация Казахстана. - 2003. – № 5. – С. 22-24.
- 6 Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств: в 2-х томах. – Изд. 2-е, доп. – М.: Ремедиум, 2002. – С. 25.
- 7 Коломиец Н. Э. и др. Оценка перспективности некоторых видов лекарственного растительного сырья с точки зрения их экологической чистоты // Химия растительного сырья. – Томск, 2004. – Т. 4. – С. 25-28.
- 8 Бондарчук Р.А. Фармакогностическое исследование хвоща лесного как перспективного источника: автореф. ... канд. мед. наук. – Самара, 2013. - С.3.
- 9 Багирова В.А., Баландина И.А., Сокольская Т.А., Воробьева О.Н., Алехина Лю.Гю. Ассортимент лекарственного сырья на фармацевтическом рынке // Новая аптека. - 2004. - № 2. – С. 57-63.
- 10 Сур С.В., Гриценко Э.Н., Фарматека И. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения // Хим.фарм.журн. 2001. - № 9-10. – С. 10-13.
- 11 Marques M.R. и др. Flavonoids with prolyl oligopeptidase inhibitory activity isolated from *Scutellaria racemosa* Pers // Fitoterapia. - 2010. - Vol. 81, №6. - С. 552–556.
- 12 Абдуллабекова Р.М. Биологически активные добавки к пище и улучшение здоровья населения // Фармацевтический бюллетень. - 2006. - № 7-8. - С. 62-63
- 13 Мироненко Т.А. Аптечный ассортимент: фитопрепараты // Новая аптека. - 2000. - № 8. – С. 50 – 53.
- 14 Горчакова Н. Лекарственные растения вчера, сегодня, завтра // Фармац.обозрение. -2003. -№6-8. С.24-26
- 15 Горбунова Т.А. Лечение растениями: рецептурный справочник. – М:Аргументы и факты, 2002. 304 с.

- 16 Минина С.А., Каухова И.Е. Химическая технология фитопрепаратов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 560 с.
- 17 Рахимов К.Д. Актуальные проблемы фармакологических исследований и технологии производства отечественных фитопрепаратов. Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов // В кн.: «Лекарственные формы фитопрепаратов и их фармакологическое изучение. Технология промышленного производства». – Алматы: Ғылым, 2004. – Кн. 3. - С.9-16.
- 18 Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения в народной медицине. – М.: СП «Внешбиберика», 1991. – 256 с.
- 19 Крылов А.А., Марченко В.А. Руководство по фитотерапии. – СПб.: Питер, 2000. – 416 с.
- 20 Лавренов В. К. Современная энциклопедия лекарственных растений. – ОЛМА Медиа Групп, 2007. С-20
- 21 Баторова С.М., Дашинамжилов Ж.Б., Николаев С.М. Поиск гепатопротекторных препаратов из арсенала восточной медицины для лечения больных пожилого возраста // Вестн. Бурят. ун-та. - 2003. - Серия 11, №3. - С. 123-129.
- 22 Zhang Xiaopeng, Lu Shiwei. A new and facile route for the synthesis of thiocarbamates from aniline, carbon monoxide and thiols mediated by selenium // Chem. Lett., 2005. 34. № 4. – С. 606-607.
- 23 Стратегия выделения компонентов растений – текущее состояние // Nyiredy Szabolcs.– 2004.– №1-2(812).– С. 35–51.
- 24 Устенова Г.О. Технологические и биофармацевтические аспекты создания фитопрепаратов на основе углекислотных экстрактов, полученных в сверхкритических условиях: дис. ... док. фарм.н.- Алматы, 2010. –С.261.
- 25 Кукенов М.К., Рахимов К.Д., Аверина В.Ю. Лекарственные растения Казахстана и их использование. - Алматы: Ғылым, 1996. – 208 с.
- 26 National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. Report of a WHO global survey. - World Health Organization: Geneva, 2005. - С. 105.
- 27 Белова О. И. Изучение отдельных стадий экстракционного процесса при изготовлении жидких галеновых препаратов // Сб. науч.тр. ЦАНИИ. -2001. -Т.2. - С. 57-60.
- 28 Семагина Н.В., Сульман М.Г., АнкудиноваТ.В. Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного сырья под действием ультразвука // Хим.фарм.журн. – 2000. - №2. - С.26-29.
- 29 Гогилашвили Л.М., Хатиашвили Н.С., Явич П.А. Исследование процесса экстракции плодов «Держи-дерева» // Фармация. – 2002. - №2. - С. 24-25.
- 30 Иванов Е.И., Швырев М.В., Минина С.А. и др. Способ экстрагирования лекарственного растительного сырья в планетарном аппарате // Хим.фарм.журн. - 2004. - №11. - С.29-32.

- 31 Базыкина Н.И., Николаевский А.Н., Филиппенко Т.А., Калофаев В.Г. Оптимизация условий экстрагирования природных антиоксидантов из растительного сырья // Хим.фарм. журн. -2003. - №2. - С.46-49.
- 32 Каухова И.Е. Новая методика получения растительных препаратов // Фармация. - 2006. - №1. - С. 37- 39.
- 33 Демченко Ю.Т., Каухова И.Е., Вайнштейн В.А., Чилибаев Т.Х. Особенности процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья двухфазными системами экстрагентов, содержащих компоненты суппозиторных основ // Хим.фарм. журн. – 2005. - №11. - С.30-34
- 34 Вайнштейн В.А., Хаззаа И.Х., Чилибаев Т.Х. Каухова И.Е. Экстрагирование полярных биологически активных веществ из травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов в присутствии поверхностно-активных веществ // Хим.фарм. журн. – 2004. - №5. - С.25-27.
- 35 Устенова Г.О., Дильбарханов Р.Д., Кусанова Г. Теоретическое обоснование метода экстрагирования биологически активных веществ сжиженными газами // Фармацевтический бюллетень № 5-6, 2010. - С. 9-11.
- 36 Касьянов Г.И. Итоги научных исследований обработки растительного и животного сырья диоксидом углерода // Известия вузов. Пищевая технология, №3. - 2007.–С.79-82.
- 37 Устенова Г.О. Перспективы использования сверхкритической углекислотной экстракции в фармацевтической технологии. // Здоровье семьи – XXI век. Онкология – XXI век // Материалы XII Междунар. науч. конф. и III Междунар. науч. онкологической конф. - Пермь: ПОНИЦАА, 2008. - Ч. 11.- С.321-324.
- 38 Касьянов Г.И. СО₂-экстракты: Производство и применение // Москва-2004-6 с.
- 39 Устенова Г.О. Экстрагирование сжиженными газами // Учебное пособие. -Алматы: Экономика.- 2010. - 65 с.
- 40 Kompella U.B., Koushik K. Preparation of drug delivery systems using supercritical fluid technology // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2001. - №18. – P.173-199.
- 41 Gaspar F., Lu T., Santos R., Al-Duri B. Modelling the extraction of essential oils with compressed carbon dioxide // J. Supercrit. Fluids. – 2003. - №25. – P. 247-260.
- 42 Устенова Г.О. Создание фитопрепаратов с использованием сверхкритических углекислотных экстрактов // Матер. XII Междунар. науч. конф. «Здоровье семьи-XXI век».- Хургада, Египет: Изд-во «От и До», 2009. - С. 378-381.
- 43 Малашенко Н.Л. Технологическая и экономическая стратегия производства и применения СО₂- экстрактов // Научный журнал КубГАУ. 2012. -№81(7). - С. 68.

44 Стасьева О.Н., Латин Н.Н., Касьянов Г.И. CO₂-экстракты компании Каравановый класс натуральных пищевых добавок. - Краснодар: КНИИХП, 2010.-324 с.

45 Дильбарханов Р.Д., Устенова Г.О. Применение сверхкритического диоксида углерода для экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья // Матер. науч.-практич. конф. в рамках «Дни университета». –Алматы: Вестник КазНМУ, - 2008. - №3.- С.84-85.

46 Богданов К.Б., Усков Е.И. Способы использования диоксида углерода (CO₂) в агропромышленном комплексе. - Харьков: НФаУ. - 2005. – 128 с.

47 Турумбетов М.У, Итжанова Х.И., Абилов Ж.Е., Авилов Ж.Е., Ковтуненко В.В., Адекенов С.М. CO₂-экстракция биологически активных сесквитерпеновых лактонов из полыней // В сб: «Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России». - Ростов-на-Дону, 2004. - С.104-106.

48 Касьянов Г.И., Брутто С.В., Лопатин С.Н. CO₂-экстракт из семян амаранта // Пищевая промышленность. -2000. -№5. –С.37.

49 Силюнская С.М., Малашенко Н.Л. Теоретические основы до- и сверхкритической экстракции // Известия вузов. Пищевая технология. - 2007. - №3. - С.8-12.

50 Устенова Г.О. Экстрагирование сжиженными газами: учебное пособие. -Алматы: Экономика.- 2010. - 65 с.

51 Turner C, Eskilsson C S, Bjorklund E. Collection in analytical-scale supercritical fluid extraction // J. of Chromatography A. - 2002. - Vol. 947. - P.1-22.

52 Kaiser C.S., Rompp H., Schmidt P.C. Pharmaceutical applications of supercritical carbon dioxide // Pharmazie. 2001. - Vol. 56. - №12. - P. 907-926.

53 Ebrahimzadeh H., Yamini Y, Sefidkon E, Chaloosi M., Pourmortazavi S.M. Chemical composition of the essential oil and supercritical CO₂-extracts of *Zataria multiflora* Boiss // Food Chemistry. - 2003. - Vol. 83. - P. 357-361.

54 Ботаника. Энциклопедия «Все растения мира» / пер. с англ. Botanica; под ред. Д. Григорьев и др. - М.: Könemann, 2006. – 978 с.

55 Гурьев А.М. и др. Элементный состав аира болотного (*Acorus calamus*) // Химия растительного сырья. – 2003. – Т. 2. – С. 45-48.

56 Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2002. - 656 с.

57 Гурьев А.М., Крылова С.Г., Разина Т.Г. и др. Противоязвенные свойства аира болотного // Российские аптеки. - 2003. - №10. - С. 61-63.

58 Гурьев А.М., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Аир болотный в комплексе терапии злокачественных новообразований // Фармация. - 2003. - №3. - С.32-34.

59 Рязанова Светлана Юрьевна. Изучение биологических особенностей *Acorus Calamus* L.- М., 2009.- 148 с

60 Копейка В.И. Семейный справочник лекарственных растений. - Донецк: ООО «ПКФ «БАО», 2009. - 224 с.

61 Коршикова Ю.И., Коршикова Н.В., Немудров В.В. Применение фитотерапевтических средств при воспалительных заболеваниях желудка и

двенадцатиперстной кишки // Медицинский вестник Башкортостана. - 2006. - Т. 1, №1. - С.49-51.

62 Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Казахстане: Справочник. - М.: АстраФармСервис. - 2015. - 896 с.

63 Parra-Delgado H., García Ruiz G., Nieto Camacho A., Martínez-Vázquez M. Anti-inflammatory Activity of Some Extracts and Isolates from *Leonotis nepetaefolia* on TPA-induced Edema Model // Rev. Soc. Quím. Méx. – 2004. – Vol. 48. – P. 293-295.

64 Turner C., Eskilsson C.S., Bjorklund E. Collection in analytical-scale supercritical fluid extraction // J. of Chromatography. A. - 2002. - Vol.947. - P.1-22.

65 Ostlund R.E., Racette S.B., Stenson W.F. Inhibition of cholesterol absorption by phytosterol-replete wheat germ compared with phytosterol-depleted wheat germ // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. - Vol. 77. №6. – P. 1385-1389.

66 St-Onge M.-P., Lamarche B., Mauger J.F., J.H. Jones P. Consumption of a Functional Oil Rich in Phytosterols and Medium-Chain Triglyceride Oil Improves Plasma Lipid profiles in Men // Journal of Nutrition. – 2003. - Vol. 133. №6. - P. 1815-1820.

67 Gallo M.B.C., Sarachine M.J. Biological activities of Lupeol // International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences 3 (Special Issue 1). - 2009. - С. 46-66.

68 Bani S., Kaul A., Khan B., Ahmad S.F., Suri K.A., Gupta B.D., Satti N.K., Qazi G.N. Suppression of Tlymphocyte activity by lupeol isolated from *Crataeva religiosa* // Phytotherapy Research. – 2006 - Vol. 20. - С. 279–287.

69 Geetha T. и др. Anti-inflammatory activity of lupeol and lupeol linoleate in rats. // Journal of Ethnopharmacology. - 2001. - Vol. 76, №1 . - С. 77–80.

70 Marques M.R. и др. Flavonoids with prolyl oligopeptidase inhibitory activity isolated from *Scutellaria racemosa* Pers // Fitoterapia. - 2010. - Vol. 81, №6. - С.552–556.

71 Prasad S., Kalra N., Singh M., Shukla Y. Protective effects of lupeol and mango extract against androgen induced oxidative stress in Swiss albino mice // Asian J Androl. - 2008. - Vol. 10, №2. - P.313–318.

72 Nigam N., Prasad S., Shukla Y. Preventive effects of lupeol on DMBA induced DNA alkylation damage in mouse skin // Food Chem. Toxicol. - 2007. - Vol. 45, №11. - С.2331–2335.

73 Saleem M., Afaq F., Adhami V.M., Mukhtar H. Lupeol modulates NF-kappa B and PI3K/Akt pathways and inhibits skin cancer in CD-1 mice // Oncogene. - 2004. - Vol. 23, №30. - С.5203–5214.

74 Евразийский патент № 023983 еуразиялық патенті. Жараны жазу үшін құрамында тритерпен бар олеогельді қолдану / А.Г. Биркен, А. Шеффлер, В.Н. Медведев; опубл. 31.08.2016.

75 Jabeen, Javaid, Ahmad and Athar. Antifungal compounds from *Melia Azedarach* leaves for management of *Asochyta rabiei*, the cause of chickpea blight // Natural Products Research. - 2011. - Vol. 25. - P. 452.

- 76 Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты: учебное пособие / под ред. проф. Дмитрука С.Е. - Томск, 2004. – Ч. 1. - 116 с.
- 77 Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных растений. - 3-е изд., испр. и доп.- М.: Мартин, 2004. - 496 с.
- 78 Лавренов В.К. Современная энциклопедия лекарственных растений. – ОЛМА Медиа Групп - 2007. – С. 20.
- 79 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - 2008. - Т.1. - 592 с.
- 80 European Pharmacopoeia. - Nördlingen (Germany): Council of Europe, 2008. - 3270 с.
- 81 The Japanese pharmacopoeia. - Japan: the ministry of health, labour and welfare, 2006. - 1790 с.
- 82 Государственная фармакопея Российской Федерации. - М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. - 2008. - 704 с.
- 83 United States Pharmacopoeia – National Formulary 23. - 2005. – 3187 p.
- 84 Государственная фармакопея Республики Беларусь. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии. - 2006. – 656 с.
- 85 Государственная фармакопея Украины. - Харьков: Государственное предприятие. - «Научно-экспертный фармакопейный центр», 2004. - 620 с.
- 86 Тулегенова А.У., Пучкина Л.Н., Жусупова Г.Е. Суппозитории: общая характеристика, оценка качества и перспективность // Фармация Казахстана. – 2007. - №2. – С. 14-17.
- 87 Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
- 88 Марченко Л.Г., Русак А.В., Смехова И.Е. Технология мягких лекарственных форм. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 174 с.
- 89 Тенцова А.И., Баранова Н.К. Суппозитории. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1991. – 49 с.
- 90 Тулегенова А.У., Таукелова А.Р., Пучкина Л.Н. Монография «Пессарии» // Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Астана, 2008. – Т.1. – С. 508-509.
- 91 Тулегенова А.У., Таукелова А.Р., Пучкина Л.Н. Монография «Ректальные суппозитории» // Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Астана, 2008. – Т.1. – С. 520-522.
- 92 Мититаро Ф., Масаси Н. Ректальные суппозитории в виде капсул. Заявка 58174308 Япония, МПК А 61 К 9/02, А 61 К 31/415. Ф. Сэйяку к.к.. N 57-57726; Заявл. 6.4.82; Опубл. 13.10.83.
- 93 Кэндзи Х., Ясутэру Э. Пенящиеся глицериновые суппозитории. Заявка 60224614 Япония, МПК А 61 К 9/02, А 61 К 31/045. Као сэккэн к. к.. N 59-81648; Заявл. 23.4.84; Опубл. 9.11.85.
- 94 Ибадуллаева Г.С. СО₂-экстракты негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау // дис. ... (PhD) фил. док. -Алматы, 2015. –Б.29.

- 95 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы.– Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. - 3 т. – 390 б.
- 96 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы.– Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. - 2 т. – 276 б.
- 97 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы.– Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. - 3 т. – 437 б.
- 98 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы.– Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. - 2 т. – 432 б.
- 99 Тургумбаева А.А. Қазақстандық мақсарының «Ақ Май» түрін стандарттау және оның негізінде фитопрепараттар жасау; дис. ... (PhD) док. фил. -Алматы, 2015. –Б.45.
- 100 Ибадуллаева Г.С. CO₂ экстрактары негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау; дис. ... (PhD) фил. док. -Алматы, 2015. –Б.31.
- 101 Ибадуллаева Г.С. CO₂-экстрактары негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау; дис. ... (PhD) док. фил. -Алматы, 2015. –Б.30-31.
- 102 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректальды және назальды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау; дис. ... фарм. ғыл.к. - Алматы, 2015. –Б.32-33.
- 103 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректальды және назальды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау; дис. ... фарм. ғыл.к.- Алматы, 2015. –Б.33.
- 104 Тургумбаева А.А. Қазақстандық мақсарының «Ақ Май» түрін стандарттау және оның негізінде фитопрепараттар жасау; дис. ... (PhD) док. фил. -Алматы, 2015. –Б.46.
- 105 Ибадуллаева Г.С. CO₂ -экстрактары негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау; дис. ... (PhD) док. фил. -Алматы, 2015. –Б.38.
- 106 Ибадуллаева Г.С. CO₂-экстрактары негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау; дис. ... (PhD) док. фил. -Алматы, 2015. –Б.38 -40.
- 107 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректальды және назальды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау; дис. ... фарм. ғыл.к. - Алматы, 2015. –Б. 81.
- 108 Дильбарханов Р.Д., Алимова У.С., Кожанова К.К., Устенова Г.О.,Юдина Ю.В. Перспективы создания новых лекарственных средств на основе CO₂-экстрактов из растительного сырья // Вестник КазНМУ. – 2013. - №5 (3). - С.72-73.
- 109 Алимова У.С., Дильбарханов Р.Д.,Устенова Г.О. Получение CO₂ – экстрактов из листьев подорожника большого // Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии: матер. IV науч. – практич. конф. з міжнар. участю (16 - 17 животня) - Харьков: Видавництво НФаУ, 2014. - С. 32-33.

110 Алимova У.С., Дильбарханов Р.Д., Кожанова К.К., Кулмагамбетов И.Р., Устенoва Г.О. Технология углекислотного экстракта из листьев подорожника большого // Вестник КазНМУ. – 2014. - №5 - С.10-12.

111 Алимova У.С., Дильбарханов Р.Д., Устенoва Г.О., Юдина Ю.В., Перспективы применения CO₂-экстрактов из листьев подорожника большого при разработке лекарственных средств // Пріоритети сучасної медицини теорія і практика: матер. Міжнар. конф. (6-7 февраля 2015 г.). / Міждунар. гуманітарний університет Одесский медицинский інститут: Одеса / Україна, 2015. - С. 147 – 149.

112 Алимova У.С., Дильбарханов Р.Д., Устенoва Г.О., Кожанова К.К., Бевз Н.Ю. Стандартизация углекислотного экстракта из листьев plantago major // Молодой учёный. - 2016. - №8.9 (112.9) - С. 1-3.

113 Дильбарханов Р.Д., Устенoва Г.О., Орынбасарова К.К., Стрельников Л.С., Стрилец О.П., Юдина Ю.В., Гладух Е.В. Изучение антимикробной активности CO₂-экстрактов подорожника большого и аира болотного // ОҚМФА Хабаршысы. Приложение 1. – 2015. - №2(71). – С. 56-59.

114 Алимova У.С. Разработка суппозиторий на основе углекислотного экстракта подорожника большого и аира болотного // Инновации в здоровье нации: сб. матер. III Всероссийская науч. – практич. конф. с междунар. участием. – СПб.: / Санкт – Петербургская государственная химико – фармацевтическая академия: Информационным «Северная Звезда», 2015. - С. 161-164.

115 Alimova U.S., Ustenova G.O., Iudina Y.V., Kozhanova K.K., Strilets O., Strelnikov L. Study of the antimicrobial activity of Plantago major and Acorus calamus carbon dioxide extracts // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2016. - №7(2). - P. 2081 - 2085.

116 Alimova U.S., Boshkayeva A., Tussupova N., Omarova R., Ibadullayeva G., Sakipova Z., Dzhardanov Y., Zharimbetov K., Bissenbaev E., Datkhayev U. Research of Stability of “Exkair” Tablets by the Method of Long-Term Storage // Clinical Medicine Research. – 2016. - №(5)2. - P. 13-19.

117 Alimova U.S., Dilbarkhanov R.D., Ustenova G.O., Kozhanova K.K., Iudina I.U.V. Composition obtained subcritically plantago major l. CO₂ _extract // Фармация Казахстана. – 2016. - № 8. – С. 54-56.

118 Meireles M.A. Supercritical extraction from solid: process desing data // Current Opinion in Solid State and Material Science. 2003. Vol.7. №4-5. P. 321-330.

119 Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан. Комитет фармации МЗ РК, РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств» МЗ РК, 2005.

120 Дильбарханов Р.Д., Тихонова С.А., Сакипова З.Б., Устенoва Г.О., Пичхадзе Г.М., Кожанова К.К., Ибадуллаева Г.С. К вопросу разработки и стандартизации новых фитопрепаратов на основе природных экстрактов аира болотного // Междунар. науч.-практич. конф. «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе: сборник матер. междунар. науч.-практич. конф., Алматы, 2012, С. 152-157

121 Ескалиева Б.К., Бурашева Г.Ш., Абилов Ж. Сверхфлюидная CO₂-Экстракция Некоторых Растений Рода Климасоптера (Climasoptera), // II – Междунар. Казахстанско-Российская Конференция По Химии и Химической Технологии КАЗАХСТАН. –Караганда, -2012. С. 5.

122 Айдарова М.М., Устенова Г.О., Кожанова К.К., «Фармация технологиясында қолданылатын CO₂-экстракты алу процессінің оптимизациясы» // Ғылыми-техникалық бағдарламаның орындалу нәтижесіне байланысты ғылыми-тәжірибелік конф. Матер. ҚазҰМУ. –Алматы, 2012. – Б. 55-56.

123 Г.С. Ибадуллаева Получение CO₂ экстракта из корневища аира болотного, произрастающего на территории Республики Казахстан // Эльче-Аликание, Испания қаласында өткен X Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция жинағында. – 2013, - С. 112-116.

124 Iudina Iu.V., Sakipova Z.B., G.S. Ibadullayeva, Studies of Calendula flowers pressure enhanced solvent extraction process // Фармация Казахстана. - 2013. - №10. - С. 47-50.

125 Г.С. Ибадуллаева, Пичхадзе Г.М., Устенова Г.О., Р., Дильбарханов, С.А.Тихонова, В.А. Грудько, Н.Ю. Бевз, Ю.В. Юдина Химический состав CO₂ – экстракта Аира болотного, полученного в докритических условиях // Химико-фармацевтический журнал. – М., 2015. - №5. – С. 56-60

126 Ibadullayeva G.S., Bochkhayeva A.K., Ustenova G.O., Datkhayev U.M., Sakipova Z.B., Tikhonova S.A., Grudko V.A., Bevez N.Y. Standardization of Calamus CO-extract and study of individual fractions of herbal preparations // Life Science Journal. – 2014. - №11(5s) // <http://www> // Life Science Journal. – 2014. - №11(2s). - P. 25-27.

127 Ibadullayeva G.S., Bochkhayeva A.K., Ustenova G.O., Datkhayev U.M., Sakipova Z.B., Tikhonova S.A., Grudko V.A., Bevez N.Y. Standardization of Calamus CO-extract and study of individual fractions of herbal preparations // Life Science Journal. – 2014. - №11(5s) // <http://www> // Life Science Journal. – 2014. - №11(2s). - P. 25-27.

128 Пелипенко Т.В., Тарасов В.Е. Стандартизация качества CO₂-экстрактов // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2002. - №7.- С. 32-33.

129 Ибадуллаева Г.С., Бисенбаев Э.М., Бошкаева А.К., Устенова Г.О., Грудько В.А, Бевз Н.Ю. Стандартизация CO₂ -экстракта корневищ аира болотного // Вестник КазНМУ Ғылыми практикалық журнал. – 2014. - №5. – С. 15-19.

130 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректалды және назалды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау; дис. ... фарм. ғыл.к. - Алматы, 2015. –Б. 58.

131 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректалды және назалды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау; дис. ... фарм. ғыл. к. - Алматы, 2015. –Б. 80.

132 Ибадуллаева Г.С. CO₂ экстракты негізінде жаңа фитопрепараттардың фармацевтикалық негіздемесін жасау және стандарттау; дис. ... (PhD) фил. док. - Алматы, 2015. –Б. 111.

133 Бошкаева А.К., Устенова Г.О., Бисенбаев Э.М., Ибадуллаева Г.С., Дильбархан-ұлы Р. Стандартизация CO₂ - экстракта из цветков календулы // International scientific and practical conference world Science Proceedings of the conference Scientific and Practical RESULTS IN 2014. Prospects for Their development. - Roost Publishing Dubai, 2014. - P. 124-128.

134 Kardosova A. Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides / Kar-dosova A, Machova E, // Fitoterapia. 2006, - Vol. 77, № 5. - P. 367 - 373.

135 Wang, X. X, Wang, F. Li, Q. Sun It. Application of preparative high-speed counter-current chromatography for separation and purification of arctiin from Fructus Arctii // J of Chromatography A. – 2005. - № 21. – P. 247 – 251.

136 Xie L., Ahn E., Akao T, Transformation of arctiin to estrogenic and antiestrogenic substances by human intestinal bacteria / L, Xie, E. Ahn, T Akao et al, // Chem Pharm Bull. 2003. – Vol. 51, №4. - P.378 - 384.

137 Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растительные полисахариды в комплексной терапии перевиваемых опухолей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. Приложение, № 1. - 2006. С. 30-35.

138 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева; 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2005. 832 с.

139 Bains J.S., Dhuna V., Singh J. et al. // Int. Immunopharma-col. 2005. Vol. 5, № 9. P. 1470—1478.

140 Гурьев А.М., Погодин И.С. Исследование химического состава корневищ *Acorus calamus L.* // Сборник статей по материалам четвертого конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». Томск, 2003. С. 197

141 Кожанова К.К. Самырсын майы негізінде ректальды және назальды дәрілік құралдар құрамы мен технологиясын жасау: дис. ... фарм.ғыл.к. - Алматы, 2015. –Б. 94-95.

ҚОСЫМША А

УТВЕРЖДЕН

Директор ТОО «Фито Аромат»

Б.М.Прескурин

«___» _____ 201__ г.

М.П.



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК

«___» _____ 201__ г.

ПРИКАЗ

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ СР РК

от «___» _____ 201__ г.

№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Густой экстракт из листьев подорожника большого

Үлкен жолжелкен жапырағының қою экстрактысы

МНН: -

Наименование и страна организации производителя

ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

Наименование и страна организации упаковщика

ТОО «Фито-Аромат», Республика Казахстан

АНД РК 42–

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«___» _____ 201__ г.

Срок действия до

«___» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Ә

ТОО «Фито-Аромат»

«УТВЕРЖДАЮ»
директор ТОО «Фито-Аромат»
Проскурин Б.М. 
_____ 201 г.



ПРОЕКТ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ на производство экстракта из листьев Подорожника большого

Согласовано:

Рекомендовано к утверждению:

Директор ТОО «Фито-Аромат»
Проскурин Б.М. _____
«__» _____ 201 г.

Зав. опытным производством
Проскурин Б.М. _____
«__» _____ 201 г.

Разработчик:

PhD по специальности «Технология
фармацевтического производства»
Алимова У.С.
д.фарм.н., проф., Дильбарханов Р.Д.
д.фарм.н., доцент., Устенова Г.О.

Алматы, 2014

ҚОСЫМША Б

ТОО «Фито - Аромат»



УТВЕРЖДАЮ

Директор ТОО «Фито - Аромат»

Б.М. Проскурин

20 __ г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Фармацевтическое предприятие: ТОО «Фито - Аромат»

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Способ получения углекислотного экстракта подорожника большого.

Внедренный способ получения экстракта подорожника большого.

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:

Форма внедрения: Практическое применение технологии углекислотного экстракта листьев подорожника большого на предприятии ТОО «Фито - Аромат»

(внедрение метода, способа, аппарата в учебном заведении)

Ответственный за внедрение, исполнитель:

Сторона 1. Алимова У.С. - PhD студент (соискатель) модуля «Фармацевт – технолог» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Дильбарханов Р.Д. д.фарм.н., проф., модуля «Фармацевт – технолог» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Устенова Г.О. д.фарм.н., доцент., модуля «Фармацевт – технолог» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Сторона 2. Проскурин Б.М. - директора ТОО «Фито - Аромат»

Эффективность внедрения Внедрение нового углекислотного экстракта листьев подорожника большого, соответствующего по качеству стандарту Республики Казахстан.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно)

Предложения учреждения, осуществляющего внедрение: Способ получения углекислотного экстракта подорожника большого.

(Протокол заседания № от 20)

Сроки внедрения « ____ » _____ 20 __ г.

ҚОСЫМША В

УТВЕРЖДЕН
Директор ТОО «ФитОлеум»
А.Ш.Курдоголы
«__» _____ 201__ г.



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и
медицинской техники» МЗ СР РК
«__» _____ 201__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
МЗ СР РК
от «__» _____ 201__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Plantacol, ректальды суппозиторийлер

Plantacol, ректальные суппозитории

МНН –

Наименование и страна организации производителя

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

Наименование и страна организации упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан

**АНД РК 42 -
Вводится впервые**

Срок введения установлен с
«__» _____ 201__ г.

Срок действия до
«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

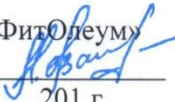
ҚОСЫМША Г

ТОО «ФитОлеум»




ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ на производство препарата «Plantacol», ректальные суппозитории

Согласовано:

Зам.директора ТОО «ФитОлеум»
Сермухамедова О.В. 
« » 201 г.

Рекомендовано к утверждению:

Начальник производства
Наден Г.Б. . 
« » 201 г.

Разработчики:

д.фарм.н., профессор модуля

«Фармацевт-технолог»

Дильбарханов Р.Д.

д.фарм.н., доцент модуля «Фармацевт-технолог» Устенова Г.О

PhD студент 6D074800-Технологии лекарственных форм Алимова У.С.

Алматы, 2015 г.

ҚОСЫМША Ғ



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Фармацевтическое предприятие: ТОО «ФитОлеум»

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Технологии ректальных суппозиторийев «Plantacol» на основе углекислотного экстракта из листьев подорожника большого и корневища айра болотного.

Внедрены состав и технология ректальных суппозиторийев «Plantacol» на основе углекислотного экстракта подорожника большого и айра болотного.

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:

Форма внедрения: Технология ректальных суппозиторийев «Plantacol» на основе углекислотных экстрактов подорожника большого и айра болотного.

(внедрение метода, способа, аппарата в учебном заведении)

Ответственный за внедрение, исполнитель:

- Сторона 1.** Алимова У.С. - PhD студент (соискатель) модуля технология фармацевтического производства КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
2. Дильбарханов Р.Д. – д.фарм.н., профессор модуля технология фармацевтического производства КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
3. Устенова Г.О. – д.фарм.н., доцент модуля технология фармацевтического производства КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Сторона 2. Сермухамедова О.В. - зам.директора ТОО «ФитОлеум» Эффективность внедрения Внедрение суппозиторийев «Plantacol» на основе углекислотных экстрактов подорожника большого и айра болотного.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная-указать конкретно)

Предложения учреждения, осуществляющего внедрение: Внедрить технологию суппозиторийев углекислотных экстрактов подорожника большого и айра болотного.

(Протокол заседания № _____ от 20)

Сроки внедрения _____ 20 г.

ҚОСЫМША Д

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

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

Отырыс күні: 29 қазан 2015 ж.

Қатысқандар:

Төрайымы: Рамазанова Бахыт Амануловна – м.ғ.д., ғылыми жұмыстар және инновациялық жобалар бойынша проректоры.

Шалабекова М. Т., комиссия хатшысы, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің Б.Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ, ҒЗЖ аға әдіскері.

ЛЭК мүшелері:

1. Ералиева Ляззат Тасбулатовна м.ғ.д., балалар инфекциялық ауырулары кафедрасының доценті, Б.А. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ-ның директоры;
2. Қалмаханов Сүндетғали Беркінұлы, м.ғ.к., мейірбикелер ісі институтының директоры;
3. Кошкарбаев Ерболат Еркинович, медициналық құқық кафедрасының аға оқытушысы, халықаралық құқық магистрі;
4. Соколов Александр Дмитриевич, м.ғ.д., қалыпты физиология кафедрасының құрметті профессоры;
5. Стабаева Гульсум Сейдиловна, м.ғ.к., хирургиялық стоматология кафедрасының доценті;
6. СупиевТурган Курбанович, м.ғ.д., ДҚББИ стоматология кафедрасының құрметті профессоры;
7. Устенова Гульбарам Омаргазиевна, ф.ғ.д., «фармацевт-технолог» модулінің доценті, Фармация оқу департаментінің директоры;
8. Батырбаева Динара Жармухановна, Б.А. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ-ның Ғылыми клиникалық және диагностикалық зертханасының меңгерушісі;
9. Сатбаева Эльмира Маратовна, м.ғ.к., фармакология кафедрасының доценті;
10. Абдуллаева Гульбан Махаметжановна, м.ғ.к., ДҚББИ педиатрия және неонатология кафедрасының доценті;
11. Смагул Айбек Оразакулы, Б.А. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ-ның Коллективті қолдану орталығының кіші ғылыми қызметкері;
12. Шамсутдинова Альфия Гумаровна, Б.А. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ-ның ҒЗЖ менеджмент және инновация бөлімінің бастығы;
13. Аскарова Ажар Ерлановна, медициналық ғылымдарының магистрі, патологиялық физиология кафедрасының оқытушысы;
14. Кулимбетов Амангелді Сейтмағамбетович, м.ғ.д., оториноларингология кафедрасының профессоры;
15. Исаков Бауыржан Самикович, м.ғ.д., профессор, терапия бойынша № 3 интернатура және резидентура кафедрасының меңгерушісі;
16. Жакипбеков Кайрат Сапарханович, «Фармацевт-менеджер» модулінің оқытушысы;
17. Кабулбекова Ася Аликуловна, м.ғ.к., дерматовенерология және эстетикалық медицина кафедрасының меңгерушісі;
18. Иманбаева Жайсан Абильсейтовна, м.ғ.к., акушерлік қызмет және гинекология бойынша интернатура және резидентура кафедрасының доценті.

КҮН ТӘРТІБІНДЕ

Күні: 29.10.2015ж.

Зерттеу материалдарын қарастыру: Тапсырыс, регистрац. №246. PhD докторанттық диссертациялық жұмысы «**Батпақты Иіртамыр және үлкен Жолжелкен (Acorus calamus and Plantago major) экстракттары қосылған суппозиториді құрастырудың фармацевтикалық және фармакологиялық аспектілерін зерттеу**». Негізгі зерттеуші: Алимова У.С. фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3 курс PhD докторанты. Ғылыми жетекшісі: фарм.ғ.д., профессор Дильбарханов Р.Д.

3 беттің 1 беті



Қарастыруға келесі құжаттар тапсырылған:

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

2015 жылдың 29 қыркүйегінде өткізілген ЛЭК отырысында (Хаттама №7) қарастырылып жатқан тапсырыс бойынша келесі шешім қабылданған: Зерттеуді қарастыру келесі ЛЭК отырысына қалдыру. Сарапшылардың ескертулері:

Сарапшы № 1.: Зерттеу мақсаты. Батпақты Иіртамыр (тамыры) және үлкен Жолжелкен (жапырағы) (*Asorus calamus L. and Plantago major L.*) экстракттары негізіндегі суппозиториді құрастырудың фармацевтикалық және фармакологиялық аспектілерін зерттеу. Мақсаты: Өңделген суппозиториге биофармацевтикалық зерттеу жүргізу. Батпақты Иіртамыр және үлкен Жолжелкен өсімдігінің CO_2 -экстракттары қосылған суппозиторидің фармакологиялық белсенділінің зерттеуде қабынуға қарсы белсенділігін анықтау. Зерттеу түрі: Токсикологиялық, Зерттеу объектісін таңдау. Өткір улағыштық ақ тұқымсыз тышқандарға анықталады (массасы 18-25 г.), оларға аш қарынға пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500, 1000, 2000 және 5000 мг/кг дозада беріледі. Эксперименттен бұрын жануарлар виваридің қалыпты рационсында екі апталық карантиннен өтеді. Сарапшы ұсыныстары: Диссертациялық зерттеу жұмысы аясында жүргізілетін ҒЗЖ жануарлар бойынша тақырыбы жоқ. Озонсыз бактерицидтік шамы бар рециркулятор-сәулелегіштің фотоқұжаттарын көрсету қажет. Зерттеудің әдістері мен материалдары нақты жазылмаған. Өңделетін суппозиториді қолдануға болатын мүмкіндік көрсеткіштерді ұсыну керек. **Сарапшы қорытындысы:** Берілген ұсыныстарды жұмыс тәртібінде енгізуден кейін ЛЭК қайта қарауынсыз зерттеуді ескертулермен жүргізуді мақұлдау.

Сарапшы № 2.: Мәселенің өзектілігі. Дәстүрлі медицинада көп компонентті жиынтықтың кең қолданыс табу себебі ұзақ мерзім қолданғанда жағымсыз әсері төмен, ағзаның барлық жүйесіне үйлесімді және жұмсақ, фармакологиялық әсерінің кең ауқымдылығымен түсіндіріледі. Суппозиториді дайындау барысында субстанция ретінде экстракттарды қолдану кешенді фитопрепараттар ассортиментін кеңейтуге мүмкіндік береді. Зерттеу тапсырмалары: Әдебиеттерге, ақпараттық – патенттік шолу негізінде экстракция әдісін ғылыми негіздеу және дәрілік қалып түрін таңдау; Батпақты Иіртамыр (тамыры) және үлкен Жолжелкен (жапырағы) (*Asorus calamus and Plantago major*) CO_2 -экстрактісінің технологиясын жасау және стандарттау, УАНҚ жобасын жасау; Батпақты Иіртамыр (тамыры) және үлкен Жолжелкен (жапырағы) (*Asorus calamus L. and Plantago major L.*) экстракттары қосылған суппозиторидің құрамымен технологиясын зерттеу; Өңделген суппозиториге биофармацевтикалық зерттеу жүргізу; Суппозиториді стандарттау және тұрақтылығын зерттеу, суппозиториге УАНҚ жобасын негіздеу; Суппозиториге техника- экономикалық негіздеме жасау. Көртышқанның сызықты кесілген жараларының жақсы қалпына келтірілетін моделін қолданамыз. Көлемі 210-240 г. көртышқандардың сызықты кесілген жараларын қайта қалпына келтіруде барбамилды жансыздандыру арқылы 5*3 см2 көлемінде түктері алынған арқа аймақтарда 5,0 см кесінді жасаймыз. Кесілген аймаққа бірден 1,0 см аралығында тігілген жерді таңып қоямыз. Жануарлар 5 топқа бөлінді: 1 топ – бақылау жануарлары (патология), 2 топ – сынақ тобы, 3- топ - салыстырмалы препаратты қабылдаған жануарлар (Қызыл Май Шырғанақ қосылған суппозитори), 4- топ – батпақты Иіртамыр және үлкен Жолжелкен CO_2 -экстракттары қосылған суппозитори қабылдаған. Қою экстракттары қосылған суппозиторимен емдуді зерттеудің келесі күні бастап, 5 тәулік бойы жүргіздік. Көртышқанның арқа бөліміндегі кесілген сызықты жараның жазылуы эпителиалды байланыстырушы ұлпаның түзілуі арқылы аяқталды. 6-шы тәулікте жануарларды зерттеу алаңынан шығарып, жара аймақтарының төзімділігін ранотензиометр

3 беттің 2 беті



ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

колдану арқылы анықтадық. Жараны жазатын белсенділігін формула бойынша анықтадық. Зерттеу хаттамасы бойынша сарапшы ұсыныстары: Зерттеу әдістерінде жазбалар өткен шақта көрсетілген (жұмыс орындалып қойған). Жұмыста өсімдік сіріндісі бар суппозиторийлардың әрекеті зерттеледі. Жануарлардың терісіне сызықтық жара салу әдісі көрсетілген, осымен бірге жануарларға суппозиторий енгізіледі деп көрсетілген, суппозиторийдің терідегі жараны жазу әрекетін қалай зерттеуге болады (суппозитории не ректалді не вагиналды енгізіледі)? Ісіп қызару эффектісі аяқтың коррагениндік домбығуы әдісі арқылы зерттеледі. Бұндай жағдайда зерттеліп жатқан шикізатты коррагенинді енгізуден бұрын пероралды енгізу қажет, немесе жануардың аяғына жергілікті май күйінде. Зерттеушілер суппозиторииді енгізуді қалай жоспарлап отыр? **Сарапшы қорытындысы:** Берілген ұсыныстарды жұмыс тәртібінде енгізуден кейін ЛЭК қайта қараусыз зерттеуді ескертулермен жүргізуді мақұлдау. Сарапшы ұсынысы: зерттеу барысында аудит жүргізу.

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

Тапсырыс беруші ескертулерді жою туралы ЛЭК сарапшыларының ұсыныстары мен шешімімен өз уақытында хабарланды. Ескертулер жойылған, сарапшылардың қойған сұрақтарына жауаптар толықтай ұсынылған.

ҚАУЛЫ ЕТТІ: С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің Локальді Этикалық Комиссиясы сарапшылары 29. 10. 2015ж. № 8 ЛЭК отырысында түзетулермен тапсырылған құжаттарды қайта қарастыру кезінде құжаттарды бекітілген этикалық талаптарға сәйкес деп қабылдайды.

ЛЭК ШЕШІМІ: «Батпақты Иіртамыр және үлкен Жолжелкен (*Acorus calamus and Plantago major*) экстракттары қосылған суппозиториді құрастырудың фармацевтикалық және фармакологиялық аспектілерін зерттеу» атты PhD докторанттық диссертациялық жұмысын жүргізуді **МАҚҰЛДАУ**. Негізгі зерттеуші: Алимова У.С. фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3 курс PhD докторанты. Ғылыми жетекшісі: фарм.ғ.д., профессор Дильбарханов Р.Д.

ЛЭК мақұлдауы туралы шешім бір жылға жарамды, 2015 жылдың 29 қазанынан 2016 жылдың 29 қазанына дейін. Берілген мерзімнің соңына дейін жасалған жұмыс бойынша қорытынды есеп тапсырылуы қажет, 2016 жылдың 29 қазанына дейін. Өткізілген зерттеу бойынша қорытынды есеп тапсыру жауапкершілігі негізгі зерттеуші фармацевтика факультеті, фармацевт-технолог модулінің 3-курс PhD докторанты У.С. Алимоваға және оның ғылыми жетекшісі фарм.ғ.д., профессор Р.Д. Дильбархановқа жүктеледі.

Комиссия төрайымы, М.С. Шайқалиева
ғылыми жұмыстар және инновациялар
бойынша проректор



Рамазанова Б.А.

Хатшы:

Шалабекова М.Т.

ҚОСЫМША Е

Plantacol
Ректалды суппозиторийлер

Сақтау жағдайы: Құрғақ, 18°C температурадан жоғары емес жерде.
ШЖҚ ПБХ «С.Д.Асфендиярова атындағы ҚазҰМУ» мен «ФитОлеум» ЖШС бірігіп жасалған
Өңдеуші: PhD докторант Ашимова У.С. Ғылыми кеңесші: Дильбарханов Р.Д.

ФИТ ОЛЕУМ



Plantacol
Ректалды суппозиторийлер
Суппозитории ректальные

10 дана (штук)

Қабынға қарсы және жараны жазатын дәрі
Противовоспалительные и ранозаживляющие средство

Plantacol
Суппозитории ректальные

Условия хранения: Хранить в сухом месте, при температуре не выше 18°C.
Разработано в РГП на ПБХ «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» совместно с ТОО «ФитОлеум»
Разработчик: PhD докторант Ашимова У.С. Научный консультант: Дильбарханов Р.Д.

Құрамы:
Линен жасалғындық және ақпайыңды
қосындысының экстракты – 0,05 г
қосындысының экстрактының
мөлдірі – 0,05 г
Қызыл май – 1,86 г
Қызыл май – 0,10 г
Тем 80 – 0,01 г
Қызыл май – 0,04 г

Қолдануы:
Суппозиторийлер ректалды қолданғанда
дәрінің жазатын күшіне 1-2 реттен, Ежелгі
күні 7-10 күні

Қолдануы:
Қолдануына қатысты ескертулер:
Қолдануына қатысты ескертулер:
Қолдануына қатысты ескертулер:

Қосымша:
Қосындының экстракты
подорожника большого – 0,05 г
Хлорогенол қосындысының
экстракты – 0,05 г
Масло какао – 1,86 г
Твердый парафин – 0,10 г
Тем 80 – 0,01 г
Подорожничное масло – 0,04 г

Қосымша:
Қосындының экстракты
подорожника большого – 0,05 г
Хлорогенол қосындысының
экстракты – 0,05 г
Масло какао – 1,86 г
Твердый парафин – 0,10 г
Тем 80 – 0,01 г
Подорожничное масло – 0,04 г

Қосымша:
Қосындының экстракты
подорожника большого – 0,05 г
Хлорогенол қосындысының
экстракты – 0,05 г
Масло какао – 1,86 г
Твердый парафин – 0,10 г
Тем 80 – 0,01 г
Подорожничное масло – 0,04 г

Қосымша:
Қосындының экстракты
подорожника большого – 0,05 г
Хлорогенол қосындысының
экстракты – 0,05 г
Масло какао – 1,86 г
Твердый парафин – 0,10 г
Тем 80 – 0,01 г
Подорожничное масло – 0,04 г

Серия жасалғанын және қоралтапқан /
Серия изготавлено и упаковано:
04.2015