

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті

ӘОЖ: 615.322.012

Қолжазба құқығында

ӨМІРБАЕВА АЖАР ЕРЕЖЕПҚЫЗЫ

Бұйра түйетікен (*Carduus crispus*) экстрактысынан дәрілік қалыптар жасаудың фармацевтикалық аспектілері

6D074800-Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілері
У. М. Датхаев, фарм. ғ. д., проф.
Ю.В. Юдина, фарм. ғ. к., доц.
К.К. Орынбасарова фарм.ғ.к., проф.

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2016

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
АНЫҚТАМАЛАР	5
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
КІРІСПЕ	8
1 ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ҚАЙТА ӨНДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ МЕН ОНЫ РАЦИОНАЛЬДЫ ПАЙДАЛАНУДЫҢ ПЕРСПЕКТИВАСЫ (Әдебиетке шолу)	11
1.1 Дәрілік өсімдік заттарды пайдаланудың тарихи аспектітері	12
1.2 Қазақстан Республикасының фитохимиялық өнеркәсібінің дамуы	13
1.3 Дәрілік өсімдік шикізатының фармацевтикалық нарығының заманауи жағдайы	18
1.4 Өсімдік тектес дәрілік заттар өндірісі дамуының заманауи тенденциясы мен оларды стандартизациялау ерекшеліктері	20
1.4.1 Дәрілік өсімдік шикізатын стандартизациялау ерекшеліктері	23
1.4.2 Фитопрепараттар өндірісі технологиясының ерекшеліктері	25
1.5 Түйетікен туысы өсімдіктерінің – сипаттамасы, қолдануы мен қасиеттері	26
2 ЗЕРТТЕУ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	33
2.1 Зерттеу нысандары	33
2.2 Зерттеу әдістері	35
2.2.1 Химиялық зерттеу әдістері	35
2.2.2 Морфолого – анатомиялық зерттеу әдістері	38
2.2.3 Фармакологиялық зерттеу әдістері	38
2.2.4 Микробиологиялық зерттеу әдістері	39
2.2.5 Фармако – технологиялық зерттеу әдістері	41
3 БҰЙРА ТҮЙЕТІКЕН ШӨБІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ	44
3.1 Бұйра түйетікен ДӨШ морфологиялық талдауы	44
3.2 Бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізатының микроскопиялық талдауы	48
3.3 Бұйра түйетікен шөбінің химиялық құрамын зерттеу	55
3.4 Бұйра түйетікен шөбінің стандартизациясы	62
4 БҰЙРА ТҮЙЕТІКЕН ШӨБІНЕН ҚОЮ ЭКСТРАКТЫСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕ ГРАНУЛАЛАРДЫ ДАЙЫНДАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ	68
4.1 Бұйра түйетікен шөбінің технологиялық параметрлерін анықтау	68
4.2 Бұйра түйетікен шөбінің қою экстрактысын алу технологиясын жасау	69
4.3 Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының стандартизациясы	75

4.4 Түйетікен шөбінің қою экстрактысын грануляциялау процессін зерттеу	80
4.5 Бұйра түйетікен шөбінің экстрактысы негізінде гранулаларды алу технологиясы	84
4.6 Қою түйетікен экстрактысының негізде дайындалған гранулаларды стандартизациялау	87
5 ТҮЙЕТІКЕН ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕГІ ГРАНУЛАЛАРДЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТІН ЗЕРТТЕУ	90
5.1 Түйетікеннің қою экстрактысының және грануласының жедел токсикалығын анықтау	90
5.2 Түйетікеннің қою экстрактысының және грануласының қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу	93
5.3 Түйетікеннің қою экстрактысының (төрт хлорлы оттегіден туындаған жедел гепатит үлгісінде) гепатопротекторлы белсенділігін зерттеу	95
5.4 Бұйра түйетікен экстрактысының антимикробты белсенділігін зерттеу	96
ҚОРЫТЫНДЫ	98
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДІБИЕТТЕР ТІЗІМІ	100
ҚОСЫМШАЛАР	113

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

ҚР ММБС 5.04.034-2011	Мемлекеттік білім стандарттары. Жоғарғы оқу орнынан кейінгі білім беру. Докторлық. Негізгі ережелер (2012 жылғы 23 тамыздағы № 1080 жылғы өзгерістер мен толықтырулар)
МемСТ 1770-74	Өлшеуіш лабораториялық шыны ыдыс. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар және сынау әдістері
МемСТ 7625-86 Е МемСТ 7933-89 Е	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
МемСТ 17768-90 Е	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
МемСТ 24104-88	Лабораториялық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
МемСТ 25336-82	Лабораториялық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Типтері, негізгі параметрлері мен өлшемдері
ӘН 09140.07-2007	Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау
ҚР МФ Т.2	Тазартылған су

АНЫҚТАМАЛАР

Көмекші материалдар - дайын өнімнің өндіріс үрдісінде қолданылатын, бірақ дәрілік зат ретінде жеке қолданыла алмайтын заттар мен материалдар.

Дайын өнім - орамдау және безендіруді қоса, технологиялық үрдістің барлық сатысынан өткен өнім.

Тұрақтылықты ұзақ мерзімдік сынау (шынайы уақытта сынау) - сақтау мерзімін бекіту мақсатында жүргізілетін сынақ немесе қайта бақылау мерзімі, сақтау шарттарын бекіту, дәрілік затты сақтау шарттарына қойылатын талаптарды жасау.

Өндіріс үрдісін бақылау - өндіріс кезіндегі технологиялық үрдісті бақылау (сатылық бақылау, қоршаған ортаны бақылау, қондырғылар тазалығын бақылау және т.б.) мақсатында жүзеге асырылатын және технологиялық параметрлердің қажеттілігі туындағанда түзету және нормативті құжаттар талаптарына дайын өнім сапасының сәйкес болуын қамтамасыз ететін бақылау түрлерінің жиынтығы.

Дәрілік қалып - дайын өнім қалыбы.

Материалдық баланс - теориялық мүмкіндік пен тәжірибелік алынған дайын өнімнің түсімін салыстыру.

Субстанция - өсімдік шикізатынан органикалық еріткіштермен экстракциялағанда бөлінетін биологиялық белсенді заттар кешені.

Өндірістің технологиялық сызбасы - технологиялық үрдістің бірізділігін және сатылар арасындағы байланысты көрсететін сызба.

Сапа спецификациясы - сапа көрсеткіштерінің тізбесінен және олардың ауытқу нормаларынан, сондай-ақ сынақ әдістеріне сілтеме жасаудан тұратын құжат.

Дәрілік өсімдік шикізат - жас немесе кептірілген өсімдіктер немесе олардың дәрілік заттарды өндіру немесе дайындау үшін пайдаланылатын бөліктері.

Тиісті өндірістік практика - тіркеу дерекнамасының талаптарына және олардың тағайындалуына сәйкес стандарттар бойынша дәрілік заттардың өндірісі мен сапа бақылауға кепілдік беретін сапамен қамтамасыз ету жүйесінің құрамдас бөлігі.

Микробиологиялық тазалыққа зерттеу - тіршілікке қабілетті бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау, және де стерильді емес дәрілік заттарда болуы мүмкін емес микроағзалардың белгілі түрлерін анықтау.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АЛаТ	- аланинаминотрансфераза
АҚ	- акционерлік қоғам
АНҚ	- аналитикалық нормативті құжат
АФФ	- Алматы фармацевтикалық филиалы
АҚШ	- Америка құрама штаты
ББЗ	-биологиялық белсенді заттар
БДСҰ	- біріккен денсаулық сақтау ұйымы
ЖҚХ	-жұқа қабатты хроматография
ЕПА	- ет пептонды агар
ГЦ	- гемилцеллюлоза
г	- грамм
ДК	- диенді конъюгаты
ДДҰ	- дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ДӨ	- дәрілік өсімдік
ДӨШ	- дәрілік өсімдік шикізаты
ДҚ	- дәрілік қалып
ҚР МФ	- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы
ЖШС	- жауапкершілігі шектеулі серіктестік
ҚазҰМУ	- Қазақ Ұлттық медицина университеті
ҚГ	- қалпына келтірілген глутанион
ҚР	- Қазақстан Республикасы
см	- сантиметр
СЕПС	- суда еритін полисахаридтер
ССl ₄	- тетрахлорметан
л	- литр
ЛАТ	- липидтердің асқын тотығу
м	- масса
МемСТ	- Мемлекеттік Стандарт
Мкг	- микрограмм
Мкл	- микролитр
Мм	- миллиметр
МФ	- мемлекеттік фармакопея
МДА	- малон диальдегиді
МКЦ	- микрокристалды целлюлоза
МЦ	- метилцеллюлоза
нм	- нанометр
НТҚ	- нормативтік техникалық құжат
ОҚМФА	- Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік Фармацевтикалық Академиясы
УК	- ультра күлгін

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі. Отандық фармацевтикалық өндірісті дамытуға бағытталған «Қазақстан – 2050» Стратегиясында [1], Қазақстан Республикасының Мемлекеттік саясаты Денсаулық сақтауды дамытудың «Саламатты Қазақстан» 2011-2015 жыл [2], 2010-2014 жылдарға Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту [3], 2010-2014 жылдарға Қазақстанның индустриализация Картасы Мемлекеттік [4] бағдарламаларының көмегімен жүзеге асырылады.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық бағдарлама аясында өнеркәсіпті дамыту, дәрілік заттардың бірегей шикізат базасының болуымен, жинақталған химия, медицина мен фармация аясында елеулі ғылыми-техникалық потенциал мен дәрілік өсімдік шикізатын өңдеуге, отандық өндірістегі өсімдіктерден дәрілік заттар субстанциясын өндіруге бағытталған фитохимиялық өндірісті дамыту арқылы жүзеге асыру тиімді және оңтайлы болады.

Оңтүстік Қазақстанның өсімдік ресурстарын медициналық және фармацевтикалық саласында оңтайлы пайдалану үшін көптеген өсімдіктер зерттелген. Соның ішінде, түйетікеннің бірнеше түрлері қазіргі кезде фармацияда белсенді заттарды алуға кеңінен қолданылады. Бірақ, Оңтүстік аумақта кең тараған, Бұйра түйетікен аз зерттелген және қолданбайды.

Сондықтан, бұйра түйетікен (*Carduus crispus* L.) өсімдігін толығымен зерттеу, одан фармакологиялық белсенді заттарды бөліп алу, олардың негізінде жаңа дәрілік препараттарды жасау *өзекті* болып табылады және фармацевтикалық ғылымның заманауи міндеттеріне сәйкес келеді.

Зерттеудің мақсаты

Carduus crispus L бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізатын стандартизациялау және оның негізінде дәрілік калыптарды жасау.

Зерттеудің міндеттері

1. Бұйра түйетікен шөбіне фармакогностикалық зерттеу жүргізу және оның стандартизациясын жасау.

2. Бұйра түйетікен қою экстрактысын алу технологиясын жасау және алынған өнімге стандартизациясын жүргізу.

3. Бұйра түйетікен экстрактысының фармакологиялық белсенділігін зерттеу.

4. Бұйра түйетікен шөбінен алынған қою экстрактыдан қатты дәрілік түр ретінде дайындалған гранулалардың құрамы мен технологиясын зерттеп жасау, олардың тұрақтылығын зерттеу және стандартизациясын жүргізу.

5. Бұйра түйетікен қою экстракты негізінде гранулаларға НТҚ құрастыру.

Зерттеу нысаны

Зерттеу объекті ретінде Оңтүстік Қазақстан облысының аумағында вегетация кезеңінде жиналған Бұйра түйетікен (*Carduus crispus* L.) шөбі пайдаланылған, Бұйра түйетікен қою экстрактысы және қою экстрактысынан алынған гранулалар.

Зерттеу әдістері

Жұмыс барысында ҚР МФ ұсынған дәстүрлі және заманауи физикалық-химиялық әдістер пайдаланылды. ББЗ сапалық құрамы мен сандық мөлшері гравиметрия, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), жоғары эффективті сұйық хроматография, спектрофотометрия әдістерімен анықталды. Тұрақтылық зерттеулері ұзақ мерзімді зерттеу әдісімен жүргізілді. Экстракттарды алу үшін дәстүрлі және заманауи әдістер пайдаланылды.

Органолептикалық, фармако-технологиялық, хроматографиялық, спектрофотометриялық, микробиологиялық, фармакологиялық зерттеулері үшін дәстүрлі зерттеу әдістері жұмыста колданылған.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғаш рет бұйра түйетікен шөбіне кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, соның нәтижесінде осы өсімдіктің морфологиялық пен микроскопиялық түрішілік айырмашылық белгілері анықталды. Шикізатты жинап алу мерзімдері анықталды және оның құрамындағы флавоноидтардың суммасын сандық бағалау әдістемесі жасалып ұсынылды. Бұйра түйетікен шөбіне стандарттау жүргізілді.

Алғаш рет бұйра түйетікен қою экстрактысының алу оңтайлы технологиясы жасалынды және оған ҚР МФ сәйкес стандартизациялау жүргізілді.

Алғаш рет бұйра түйетікен қою экстрактысының негізінде «Гепатогран» шартты атаулы гранулалар түріндегі дәрілік қалып алынды және ол ҚР МФ сәйкес стандартизацияланды.

Өсімдік шикізатының және ұсынылған дәрілік препараттардың тұрақтылығы зерттелді, нәтижесінде Бұйра түйетікен шөбі тиісті жағдайда (сақтау температурасы (25 ± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %) сақтау процессінде ББЗ 2 жыл бойы сақталғандығын көрсетті.

Бұйра түйетікен қою экстрактысымен оның негізінде жасалған дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігіне зерттеулер жүргізілді, олар қабынуға қарсы және гепатопротектор қасиетін анықтауға мүмкіндік берді. Жасалған дәрілік заттарды токсикалық сынақтан өткізу барысында алынған нәтижелері арқылы оларды уыттылығы бойынша V класына жатқызуға мүмкіндігі анықталды.

Бұйра түйетікен қою экстрактысының және гранулалардың биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) сандық көрсеткіштері және сапалық құрамы анықталды әдістері ұсынылды.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы

Бұйра түйетікен шөбінен қою экстрактысының алу және одан гранулаларды дайындау технологиялары жасалынды, өсімдік шикізаттың, оның қою экстрактысын және дайындалған гранулалардың стандартизациялау әдістемелері ұсынылды, олардың сақтау мерзімдері анықталды. Шымкент қаласындағы «Химфарм» АҚ базасында зерттелген препараттардың: қою экстракты мен гранулалардың тәжірбелік сериялары алынды.

Жүргізілген зерттеулер негізінде нормативті техникалық құжаттар – бұйра түйетікен шөбіне, қою экстрактысына және гранулаларға АНҚ жобалары,

технологиялық регламенттер әзірленді және зерттеулер нәтижелеріне сәйкес пайдалы модельге тапсырыс берілді.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері

- Зерттеу өзектілігінің дәйектемесі.
- Бұйра түйетікен шөбінің фитохимиялық және фармакогностикалық зерттеу нәтижелері.
- Бұйра түйетікен шөбінен биологиялық белсенді заттарды экстракциялау үшін оптималды параметрлерді таңдау бойынша зерттеулердің және қою экстрактының рационалды технологиясын жасаудың нәтижелері.
- Бұйра түйетікеннің қою экстрактысынан гранулалардың рационалды технологиясын жасаудың нәтижелері.
- Жасалынған дәрілік қалыптардың тұрақтылығын зерттеу және стандарттау нәтижелері.
- Жасалынған дәрілік қалыптарға фармакологиялық зерттеулердің нәтижелері.

Жұмыстың апробациясы

Диссертациялық жұмыс нәтижелері Алматы, Шымкент, Харьков Днепропетровск, Одесса, Вильнюс, Дубай, Запорожье, халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында ұсынылған.

Жарияланымдар туралы деректер

Ғылыми зерттеу нәтижесі бойынша 22 мақала жарық көрді, оларды атап айтсақ:

- Thomson Reuters және Scopus базаларына кіретін халықаралық журналдарға 2 мақала шығарылды;
- ҚР БҒМ КБС тізіміне енетін 4 мақала шығарылды;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда 14 мақала жарық көрді (Ресей, Украина, Дубай, Вильнюс, Қазақстан);
- 1 мақала шетел халықаралық журналдарында жарық көрді;
- 1 мақала РИНЦ базасына кіретін журналында жарық көрді;

Диссертацияның құрылымы мен көлемі: Диссертациялық зерттеу жұмысы кіріспе, әдеби шолу, зерттеу материалдары, тәжірибе нәтижелерді талқылау, қорытындыды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация компьютерлі мәтінмен терілген 126 беттен тұрады, 18 сурет және 30 кестемен көркемделген. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 150 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектерін құрайды. Қосымшалар А әріпінен Е әріпіне дейін тіркелген.

1 ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ҚАЙТА ӨНДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ МЕН ОНЫ РАЦИОНАЛЬДЫ ПАЙДАЛАНУДЫҢ ПЕРСПЕКТИВАСЫ (Әдебиетке шолу)

Әлемнің көптеген елдерінде өсімдіктен жасалған дәрілік заттарға қызығушылығы артуының тұрақты тенденциясы байқалады, бұл көптеген позитивті қасиеттердің болуымен түсіндіріледі: шынайы тиімділігі, қауіпсіздіктің жоғары деңгейі, басқа өсімдік және синтетикалық препараттармен рациональды үйлестіру мүмкіндіктері, бағалық қол жетімділік, фитопрепараттарды үлкен көлемде дәстүрлі түрде қолданатын елдер халқының менталділігі.

1.1 Дәрілік өсімдік заттарды пайдаланудың тарихи аспектітері

Адамзаттың тіршілік етуінде қартайған шағына дейін аурусыз, толық сергектік пен шығармашылық қызметке ұмтылған. Біздің уақытымызға дейін, көптеген мыңжылдықтар бойы дәрілік өсімдіктердің адам үшін жалғыз және негізгі дәрі болғанын дәлелдейтін көптеген археологиялық болжам мен тарихи дәлелдеулер табылған. Дәрілік өсімдіктерді пайдалану эмпириялық сипатта болды, бірақ әртүрлі елдерде дағдылардың жиналуына қарай медицина бағыты да дамыды.

Өткеннің мұрасын зерттеу, рецепттерге талдау жасау мен орыс, тибет, үнді, грек және басқа медициналық мектептерде: ауруларды емдеуді сипаттаудан тұрады. Емдеу хатаммалары, мұражай материалдарын экспертті және статистикалық өңдеу бұл дәлелдерді ғылыми деректерге айналдырады [5]. Дәрілік өсімдіктердің емдік тиімділігі туралы мұқият жиналған мәліметтер бүгінгі таңда құны жоқ қазына. Олар көпжылдық фармакологиялық зерттеу нәтижесі болады. Бұл тәжірибе – жана *тиімді өсімдіктің дәрілік заттарын* тұрақты іздеу үшін идея көзі болып табылады [6].

Дәрілік өсімдіктерді пайдаланудың асқан дамуы Египетте, Грецияда, Қытайда, Үндістанда болды. Әрбір елдің дәрілік өсімдіктерді пайдаланудың өз ерекшеліктері бар. Ежелгі Грецияның ұлы дәрігері Гиппократ, дәрілік заттар өзінің әсер етуі, барлық құрамдас бөліктерінің белгілі қатынасына байланысты, сондықтан өсімдіктерді табиғи түрінде пайдалану қажет деп есептейді [7]. Медицинаның ең нақты анықтамасы да Гиппократқа тиесілі: «Медицина табиғаттың емдеу қасиетін көрсететін өнер» [8]. Өзінің ғылыми еңбектерінде ғалым 250 дәрілік өсімдіктерді сипаттаған [9]. Гиппократ және оның ғылыми мектебінің оқушылары өз тағайындауларында дәрілік өсімдіктерді кеңінен пайдаланған, ал философтарға ми қызметін жақсарту үшін жалбыздан жасалған гүлтәжін тағып жүруге кеңес берген [10].

Гиппократқа қарама-қарсы рим ғалымы Клавдий Гален, әрбір дәрілік өсімдік екі бөліктен тұрады деп тұжырымдады. Олардың бірі пайдалы, ал екіншісі пайдасыз, кей кезде қауіпті болуы мүмкін [11]. Пайдасыз бөлігі сұйықтыққа беріледі, сондықтан оны кептірілген шикізаттан жою қиындық туындатпайды. Фототерапия дамуының тарихында алғаш рет қайнатпа, тұнба, тұндырма және басқалары түріндегі дәрі түрлерін алу негізделді. Клавдий

Гален фармацевтикалық қызметті медициналық қызметтен бөлуге тырысқан [12]. Ол өз уақытында техникалық мүмкіндіктерге сәйкес дәрілік препараттарды алуды жасап, сипаттаған. Олардың технологиясы негізінде әртүрлі физика-механикалық үдерістер табылған: ұсақталу, шырынын шығару, сумен, шараппен, сірке суымен қайнату, араластыру және соған ұқсас. Клавдия Гален аты мәңгіге есте сақталды және біздің заманымызға дейін, галенді сияқты, дәрілік өсімдік шикізатының экстракциясы жолымен алынатын, препараттар атауы сақталған [13].

Орта ғасырда дәрілік өсімдік туралы ғылымның дамуына үлкен үлесті Парацельс енгізді, ол әрбір өсімдікте, белгілі мөлшерде оның биологиялық әсер етуін қамтамасыз ететін ерекше заттан тұрады деп есептеген. «Барлығы у, және ешнәрсе онсыз болмайды. Барлығын мөлшері шешеді» - Парацельстің кеңінен танылған пікірі, дәрілік өсімдікті пайдалану жан-жақты зерттеу мен ғылыми негізделген жолдарды талап ететінін растайды [14]. Парацельс өсімдікті таңдауда сигнатуралар туралы ғылымды ұстанған, оған сәйкес, өсімдіктің сыртқы белгілері (түсі, иісі, түрі, пішіні, дәмі мен басқалары) оны қолданатын ауруды көрсетеді [15].

Арабтың ұлы ғалым-энциклопедисті Авиценна, орта ғасыр ғылымының оннан жоғары аумағын қамтитын, ұрпақтарына бай мұра қалдырған [16]. Авиценна дәуірі, әртүрлі теориялық және тәжірибелік пәндерден көп материал жинақтаған [17]. Мақсаттылық пен жігерлік, тұрақты ғылыми ізденістер мен тынымсыз еңбектену ғалымға медицина мен биологиядан көптеген еңбектер жазуға көмектесті [18]. Өзінің дарындылығын көрсетпеген медицина аумағын атау қиынға соғады. Авиценаның медициналық мұрасының 59 атауы есептелген, оның бір бөлігі ізсіз жоғалып кеткен. Бүкіл әлемге әйгілі «Лекарственные средства» («Ал-Адвият ал калбия»), «Поэма о медицине» («Урджуса фит-тиб»), «Руководство из медицины», «Свод рецептов», «Поэма о сохранении здоровья», «Поэма о клятве Гиппократа» және басқалары [19]. «Канон врачебной науки» («Китаб ал-Канун фи-т-тибб») кітабында орта ғасырдың теориялық және тәжірибелік медицинасымен байланысты сұрақтар қамтылған [20].

Сонымен қатар, «Канонның» екі кітабында шикі дәрілік, дәрілік құрамдар, оларды қолдану мен дайындаудың тәсілдеріне сипаттама берілген. Канонда 2600 дәрілік құрамдар көрсетілген, оның 1400 – шөптік түп-тегі туралы [21].

Ежелгі Ресейдің халық медицинасы ерекше жолмен дамыды. Халықта, әрбір адамның жетпіс жеті ауруы бар, және әрбіреуінің емдейтін шөптері бар деген пікірі болған. «Әрбір аурудың өзіне тән өсімдігі (зелье) шығады» - деп ежелгі Ресейде айтқан. Дәрілік, тағамдық, азықтық қоспаларды кеңінен қолданып, емдік өсімдіктерді, сулар мен оқ дәрілерді және басқаларын дайындаған [22]. Емдеумен тәуіптер мен шөппен емдейтін емшілер айналысқан. Кейінірек дәрілерді шөптік, және москательді орындарда шығара бастады, олар дәріханалар мен зауыттардың бірінші түрлері болған. Дәрілік заттарды емдеу мақсатында пайдаланудың ең бай тәжірибесін шөппен емдеу кітаптарында, емдік кітаптарда, вертоградтарда жазылған, олар уақыт қатты өзгеріске ұшырап, жана мәліметтермен толықтырылып отырған [23]. I Петр кезінен

дәрілік өсімдіктерді пайдаланудың ерекше өркендеуі, өсімдікті үлкен көлемде дайындау, мемлекеттік іске айнала басталған [24].

Химияның дамуы дәрілік өсімдіктерді ғылыми зерттеуге бастау болып, биологиялық белсенділікке бірқатар химиялық заттардың бөлінуіне мүмкіндік берді[25]. Бірақ біраз жылдар б ойына химия - фармацевтикалық өндіріс саласы болмады[26]. Бұл тарихи ерекшелікпен, бастысы, дәріхана артықшылығы - дәрілік заттардың өндіруге, тек дәріхана ұйымдарына мүмкіндік беретіні, яғни, дәріхана иелерінің мүддесін қорғаумен байланысты болды [27]. Дәрілік заттарды өндіретін кәсіпкер дәріхананы сатып алуы тиіс, онымен қоса, аса қымбат тұратын дәріхана мүмкіндіктерін де сатып алуға тиіс болған. Кейін дәріхана зертханасы ретінде, гален препараттарының немесе басқа дәрілердің кішігірім индустриальды өндірісін дамытты [28]. Дәріхана иелерінің қарама - қарсылығы 1898 жылы 11 мамырда қабылданған арнайы бұйрықпен бұзылды [29], онда, тек фармация магистры немесе жоғары химиялық білімі бар мамандар басқаруы қажет деген шартпен күрделі фармацевтикалық препараттарды ерекше фабрикаларда, зертханаларда, зауыттарда жасауды енгізуге мүмкіндік берді [30]. Бұл фармацевтикалық өнеркәсіп дамуының бастауы болды.

Екінші Әлемдік соғыс кезінде, басқа елдерден дәрілік заттармен қамтамасыз ету тоқтаған және оларға деген әскери ведомствалардың сұранысы артқан кезде, отандық дәрілік заттарды өндіру өзекті мәселе болды. Химия – фармацевтикалық өнеркәсіптің жан – жақты дамуы ХХ ғасырдың 20-30 жылдарында басталды. Мәскеуде «Акрихин», Киевте М.В. Ломоносов атындағы, Харьковта «Красная звезда» және «Здоровье трудящимся» үлкен зауыттары салынды.

2 – ші Дүние жүзілік соғыс уақытында, басқа елдерден дәрілік заттармен қамтамасыз ету токтатылған кезде, оларға деген

1.2 Қазақстан Республикасының фитохимиялық өнеркәсібінің дамуы

Қазақ халқы көптеген мыңжылдықтар бойында адамды емдеуде халық медицинасының бай тәжірибесін пайдаланған. Мистикалық амалдар мен емдеу салттарымен қатар, сол уақыттың еуропа мен ресей медицинасына белгісіз көптеген, шөптер мен тамырлардан жасалған дәрілік препараттарды адамдар кеңінен пайдаланған [3,20,74,83].

XVII ғасырда адамдарды емдеумен сауатсыз, білімсіз және пайдакор тәуіптер, даяндар, бақсылар мен емшілер айналысқан. Олар өздігінен үйренген тәжірибеші болған және кейбір мәліметтер мен емдеу дағдыларын өз туысқандарына қарап алған. XVIII ғасырда Ресейде тәуіптердің қолданатын, жабайы «емдеу» әдістері Ресей баспасының А. Васильев, А.А. Диваев, Драгендорф, В. Милятин, К.И. Скрябин және екінші авторлар мақалаларында және «Қазақстан денсаулық сақтау тарихының очеркі» кітабында сипатталған. Сонымен, мысалы, туберкулез, қан аздық, буын аурулары кезінде науқастарды бір тәулікке жаңадан сойылған қойдың терісіне ораған, құлақ аурулары кезінде құлаққа ыстық балауыз құйған. Көбінесе бұндай «емдеу» амалдары сыртқы және ортаңғы құлақтың күйігімен, қаңқа ішілік және екіншілік асқынулармен,

кей кезде науқастың өліміне алып келетін. Науқастарды емдеумен, тәуіптерден басқа, діни – магиялық амалдарды қолданатын молдалар да айналысқан. Олар ауруды Алланың қаһары, адам ағзасына «жауыз, мейірімсіз рух» кіріп алған және т.б. деп түсіндірген. Әртүрлі ауруларды Мекке мен Мединадан алып келген қасиетті тастармен, дуалаумен, бойтұмар, тұмарлармен емдеген [49,74,83].

Орта Азия мен Қазақстан халқы ежелден бері Қытаймен, Египетпен, Греция және Риммен, кейінірек – Ресеймен, сауда байланысында болған. Бұл байланыс халық медицинасының ерекшелігін сақтауда өз ықпалын тигізді [49].

Қазақ халық медицинасында дәрілерді және бірқатар дәрілік өсімдіктерді дайындау тәсілдері туралы 1841 жылы, қазақ даласындағы экспедицияға қатысқан орыс штаб – емшісі А. Ямгин жазған [4]. Автордың айтуы бойынша дәрілер көбінесе өсімдіктерден жасалған. Олар денсаулықты нығайтатын, жылытатын, сергітетін және іш айдайтын деп бөлінген. Мысалы, асқазан мүшелері ауруында рауғаш, созылмалы іш өту кезінде – иір, әлсіз ас қорыту кезінде – үш жапырақты сүбеде, зәр шығуы қиындаған кезде аршаны және т.б. пайдаланған. Әдеби деректер бойынша, халық медицинасында қолданылатын, өсімдік әлемінің дәрілік заттары арсеналында жемістер мен тұқымдар, одан кейін тамырлар мен тамыр сабақтар басымырақ болды.

Қазақстанның халық медицинасында Кузьмичтің шөбі (қазақшасы – «кылша») қымыздық, асқазан – ішек жолдарының дәрісі ретінде – қарандыз қолданылған. Құрғақ жөтел кезінде мия тамырының тұнбасы, қарапайым жөтел кезінде – бұршаққынды бұрыштың («слой - дар») тұнбасын қолданған. Қазақтар меңдуананы, чилибуха мен көптеген екінші дәрілік өсімдіктерді пайдалану жолдары белгілі болған. Қазақ халық медицинасы, ғылымға, ішек құртқа қарсы өте жақсы әсер ететін дәрі – дерменені енгізді, қазақтар, дермене гүлшоғырларын антигельминтті дәрі ретінде ежелден пайдаланған. Дәрілік зат ретінде қымыз да кеңінен қолданылды, оны қазірге дейін бір қатар ауруларды емдеуге қолданады [17,25,39,49,74,83].

Революцияға дейінгі Қазақстанда дәрімен камтамасыз етуді дамытуға 1884 жылы Чимкент сантонин зауытының ашылуы ерекше ықпал етті. Оны орыс көпестері Н.И. Иванов пен Н.П. Савинков, құнды антигельминтті зат – сантонинді алу мақсатында дермене жусанның жабайы өсетін жерінде ашқан. Сол кезде сантонин Қазақстанда өндірілетін жалғыз дәрілік өнім болған. Чимкент сантонин зауытының ашылуы Қазақстанның фармацевтикалық өндірісінің құрылуында прогрессивті роль атқарды [17,25,49,83].

Бірінші бес жылдықта Чимкент фармацевтикалық зауыты Қазақстанның фармацевтикалық өндірісі дамуының базасы болды. Зауыттың шикізат базасын зерттеу мен дамуына Орта азиялық университет, Д.И. Менделеев атындағы Мәскеу химико – технологиялық институты, және де, атақты кеңес химик – ғалымдары А.П. Орехов, А.Н. Бах, А.Е. Чичибабин жұмылдырылды. Алғаш рет Қазақстанда жаңа фитохимиялық өндірісті меңгеру мүмкіндігі пайда болды. 1938 жылы Чимкент химфармзауыты шығаратын дәрілік препараттар номенклатурасы 14 атауға артты [3,34,41,49].

Қазақстан Республикасында ССРО құлағаннан кейін және шаруашылық байланыстар үзілгеннен кейін республиканың дәрілік заттарды қажет етуінің шамамен 3% өз өндірісінің есебінен қанағаттандырды. Дайын дәрілік заттарды дайындауға емес, шикізатты дайындауға жоспарланған отандық фармөндіріс, капсулаландыру мен ампулаландыру сияқты дәрілік шикізатты қайта өңдеудің жоғары технологиялық тәсілдері мен дәрілік заттарды қаптауды жүзеге асырмады.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық саласын ұйымдастыру бойынша Үкімет қабылдаған шаралар, фармацевтикалық препараттар мен медициналық техника өндірісі аясында позитивті өзгерістердің негізі ретінде болды. Қазіргі таңда фармацевтикалық қызмет ету нарығы табыстылар қатарына жатады, өйткені, фармацевтикалық нарық қалыптасқан, нарықтағы жағдай тұрақты. Нарық тұрақтылығы номенклатура бойынша дәрілік заттардың кең ұсынысымен және алыс және жақын шет елдер фармацевтикалық өндірушілерінің қатысуымен анықталады. Бұл нарықтағы аса ірі өндірушілер қатарына «Химфарм» АҚ жатады, Қазақстанда шығарылатын барлық дәрілік заттардың 65% оның үлесіне тиесілі. «Химфарм» АҚ 24 фармакологиялық топтың дженериктері мен оригиналды дәрілік препараттардың 200 астам атауын өндіреді. Кәсіпорын өнімі Болгарияға, Ресейге, Өзбекстанға, Қырғызстанға, Тәжікістанға экспортталады. Бұл елдерге экспорттаудан басқа, Монғолия, Румыния, Молдавия, Афғанистанда, Түркменістанда кәсіпорын препараттарын тіркеу жүргізілуде [3,20,35,49,61].

Қазақстан Республикасының 2010-2014 жылдарға форсирленген индустриальды – инновациялық даму бойынша Мемлекеттік бағдарламаны жүзеге асыру аясында Үкімет қаулысымен 2010 жылдың 4 шілдесінде 2010-2014 жылдарға арналған Фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту бойынша Салалық бағдарламасы бекітілді. Бағдарламаның негізгі мақсаты 2014 жылдың аяғына ішкі нарықты отандық дәрілік заттармен 50% қамтамасыз ету. Бағдарламаны жүзеге асыру бойынша іс – шаралар жоспарында 11 іс - шара қарастырылған, оның 2 аяқталған, орындалу сатысында 9 іс - шара бар.

Саланың даму көрсеткішіне келетін болсақ, жалпы қосылған құн көлемі 2008 жылдан 5 есе, 4,1 млрд. теңгеден 20,3 млрд. теңгеге дейін өсті. Негізгі фармацевтикалық өнім өндірісінің өсуі номинальды көрсеткіште 3 есе артқан, 11,3 млрд. теңгеден 33,5 млрд. теңгеге дейін, бұл антибиотиктер өндірісі көлемінің 4 есе (3,3 тоннадан 13,6 тоннаға дейін), гепатопротекторлардың (бауыр препараттары) – 3 есе, құрамында пенициллин бар дәрілердің 9 есе, жөтелге қарсы препараттардың 3 есе артуымен байланысты. Медициналық бұйымдар бойынша елде медициналық бұйымдардың барлық түрлерінің (бетперде, қолғап, шприц, система және т.б.) өндірісі жолға қойылған және кейбір медициналық бұйымдар – шприцтер, медициналық киім, хирургиялық қолғаптар Қазақстанның ішкі нарығын толығымен қамтамасыз етеді [8].

Бағдарламаны жүзеге асыру мерзімінде отандық фармацевтикалық өнеркәсіпте қажетті өнім түрлері пайда болды:

– дәрілік препараттар (онкологиялық, кардиологиялық, аллергияға қарсы, вирусқа қарсы, туберкулезге қарсы, санырауқұлақтарға қарсы, антибактериальды);

– медициналық бұйымдар (бір реттік медициналық киімдер, шприцтер және инфузиялық ерітінді құятын системалар, бір реттік қолғаптар, көк тамыр қанын алу мен сақтауға арналған бір реттік вакуумды пробиркалар, гинекология бұйымдары);

– медициналық техника (рентген құрылғылары, компьютерлі томографтар, медициналық жиһаз, көзілдірік линзалары).

Индустриализациялау Картасының инвестициялық жобаларының ішінде ірі инвесторларды қызықтыратын жобалар бар:

- Шымкент қаласында – Химфарм АҚ "Polpharma" (Польша) еуропалық фармацевтикалық холдингімен, инъекциялық және инфузиялық ерітінділерді шығару, онкологиялық, вирусқа қарсы, гастроэнтерологиялық препараттар, антибиотиктер мен басқа GMP халықаралық стандарттары енгізілген терапиялық препараттарды енгізу бойынша жобаны жүзеге асыруда. Қазіргі таңда үш өндіріске GMP стандарты алынған, аналогы Батыс Еуропада жоқ, 350 млн. ампулаға есептелген ампула шығаратын цех өндіріске енгізілген.

- Алматы қаласында - "Нобел" АФФ АҚ, онкологиялық, диабетке қарсы, гастроэнтерологиялық, вирусқа қарсы, антибактериальды препараттар мен антибиотиктер шығару бойынша GMP сапасының халықаралық ережелеріне сәйкес түрік компаниясымен алғашқы инвестициялық жобаны жүзеге асырды. GMP стандарты алынды. Компания «Санофи» Франция транс ұлттық компаниясымен Алматы қаласының индустриальды аймағында екінші жобаны жүзеге асыруға кірісті.

- Алматы облысында – "Глобал Фарм " ЖШС "Абди Ибрахим" түрік компаниясымен бірге, сапа ережелеріне сәйкес кардиологиялық, туберкулезге қарсы, гастроэнтерологиялық препараттар мен антибиотиктер өндіру бойынша Алматы облысында инвестициялық жобаны жүзеге асыру мақсатында бірлескен өндіріс құрды.

- Қарағанды облысында – "Қарағанды фармацевтикалық кешені" ЖШС «Фармстандарт» ресей компаниясымен бірге, дәрілік препараттарды шығару бойынша бірлескен жобаны жүзеге асыруда.

Мемлекеттік қолдау шаралары аясында "KAZNEX INVEST" АҚ, экспортқа шығаратын өнімді өндіретін фармацевтикалық кәсіпорындарға тұрақты сервисті және қаржылай қолдау көрсетеді. Бағдарламаны жүзеге асыру мерзімінде экспортты дамыту мен жылжыту бойынша жүргізілген жұмыстар нәтижесінде экспортты контракттар жасалып, қазақстандық фармацевтикалық өнімнің шет елдерге жеткізу туралы келісімдерге қол жеткізілді.

Бірақ, бағдарламаның жүзеге асу аясындағы маңызды жетістіктерге қарамастан, қазіргі таңда Қазақстанның денсаулық сақтау саласы, жаңа стратегияларды енгізумен бірге, перспективті мақсатты нақты болжауға, экономиканың барлық секторларының интеграциясымен, және де дамудың заманауи ғылыми және институциональды технологиясын қолдану негізіндегі, құрылымын ары қарай жетілдіруді қажет етеді.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібін дамыту, отандық дәрілік препараттар субстанциясының дәрілік өсімдік шикізатын қайта өңдеуге дәстүрлі бағыты мен республикада жинақталған химия, медицина мен фармация облысында маңызды ғылыми – техникалық потенциалмен және республикадағы дәрілік өсімдіктердің бірегей шикізат базасының болуымен шартталған, фитохимиялық өндірісті дамыту арқылы жүзеге асыру мақсатты және экономикалық тиімді болды. Сонымен бірге отандық фармацевтикалық өнеркәсіп дамуының негізгі приоритеттерінің бірі, өндіріске дәрілік өсімдік шикізатының негізінде бірегей отандық субстанцияларды, оның негізінде дәрілік препараттарды жасау мен енгізу.

Жоғарыда аталған бағдарлама аясында 1997 жылдан 2014 жылға дейін Республикада әлемде аналогы жоқ, бірегей отандық фитопрепараттар өнеркәсіп өндірісіне енгізілді: ісікке қарсы дәрілер "Арглабин", гепатопротектор "Салсоколлин", қабынуға қарсы және жараны жазатын жақпалар "Биалм" және "Калиор", иммунды модульдеуші және вирусқа қарсы препараттар "Рувимин" және "Гликардин", антидерматикалық препарат "Рамон", антипарадонтозды және қабынуға қарсы препарат "Тополин", терапиялық әсері кең спектрлі "Аквитол", "Қызылмай" және басқалары (барлығы 20 атаудан асады), әртүрлі профилактикалық, дәруменді заттар. Тәжірибелік - өнеркәсіптік база негізінде фитопрепараттарды сериялық шығару жолға қойылған.

Дәрілік заттарды жасау мен оның сериялық шығаруға дейін жеткізудің негізгі мәселесіне, жоғары ғылыми және ресурс көлемділігі, машина құрылысы, химиялық өнеркәсіп сияқты фармацевтикалық өнеркәсіп салаларының республикада жеткіліксіз дамуы жатады.

Қазақстан Республикасында өсімдік тектес дәрілік препараттарды жасау мен өндіру бойынша маңызды ғылыми-техникалық потенциалы, кең көлемді шикізат базасы мен оны ары қарай нығайту мүмкіндіктері бар. Жоғарыда аталған факторлар берілген бағдарламаның тапсырмаларын орындауды шарттайды. Өсімдік тектес жаңа бірегей дәрілік препараттарды жасау мен оны өнеркәсіп өндірісіне енгізу, өндірілетін фармацевтикалық өнімнің бәсекеге қабілеттілігін қамтамасыз ету бойынша жұмыстар ғылыми және ресурсты көлемді болғандықтан, республикадағы қалыптасқан жағдайда, жеке компаниялардың инвестициялауына аз қызығушылық танытады. Бірақ шет елдердің тәжірибесі, бұл жұмыстардың перспективті және приоритетті екендігін көрсетеді. Дамыған шет елдерде бір дәрілік препаратты шығару шығыны 10 миллион АҚШ долларын құрайды. Дегенмен, әлемнің басты фармацевтикалық компаниялары жаңа дәрілік заттарды жасауға өз табысының 25% жұмсайды. Республикадағы фармацевтикалық өнеркәсіптің қалыптасқан инфрақұрылымын ескере отырып, импортталатын субстанциялар (дженериктер) негізінде дәрілік заттарды өндіруге бағытталған, немесе дайын дәрілік заттар өндірісінің соңғы кезеңдерінде (қаптама), және де, республиканың мемлекеттік экономика секторында негізгі ғылыми – техникалық потенциал концентрациясында, бірегей дәрілік заттарды жасау сферасында ғылыми жұмыстарды қаржыландырудың ең тиімді жолы мақсатты мемлекеттік бюджетті қаржыландыру болады.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібінің ғылыми – техникалық потенциалын ары қарай нығайту үшін, дәрілік шикізат негізінде жаңа импорттық орын ауыстырушы өмірлік – маңызды дәрілік заттарды жасау мен енгізу үшін Қазақстан Республикасында осы Мемлекеттік Бағдарлама жасалды[11].

Мемлекеттік бағдарламаның орындалуын ресурсты және технологиялық қамтамасыз ету үшін, негізгі приоритет, бірегей технологиялық құралдар, приборлар мен материалдарды шығаратын отандық өндірушілерге берілген, халықаралық серіктестік аясында шет елдік өндірушілерді де жұмылдыру жоспарланып отыр. Бағасы арзан болғанмен, жоғары сапа көрсеткішін қамтамасыз ететін, жоғары технологияларды пайдалана отырып, жергілікті өсімдік шикізатының негізінде жасалатын дәрілік препараттардың бірегейлігі, берілген бағдарлама аясында жасалған препараттардың бәсекеге қабілеттілігін қамтамасыз етуде және сыртқы нарыққа ары қарай шығаруда шешуші фактор болады.

Отандық фармацевтикалық өнеркәсіп дамуының приоритеттілігін ескере отырып, берілген ғылыми-техникалық бағдарламаны негізгі қаржыландыру мемлекеттік бюджет қаржысынан жүзеге асырылады. Қосымша бағдарламаны жүзеге асыру үшін потенциалды тапсырыс берушілердің қаржылары, несиелер мен басқа да қаржы көздері жұмылдырылады.

Бағдарламаны орындау нәтижесі, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібінің өндірістік базасының қалыптасуы мен дамуы, өндіріс көлемінің және бірегей дәрілік препараттар ассортиментінің кеңеюі болады, бұл Республиканың фармацевтикалық нарығында отандық препараттарды арттырып, халықты өмірге қажетті және қол жетімді дәрілік заттармен қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

1.3 Дәрілік өсімдік шикізатының фармацевтикалық нарығының заманауи жағдайы

Заманауи медициналық тәжірибеде өсімдік тектес дәрілік заттар аса маңызды орынға ие. Дәрілік өсімдіктер мен фитохимиялық препараттарды пайдаланудың өзектілігі, бір қатар әлеуметтік – экономикалық себептерге байланысты соңғы онжылдықта өсті. Бұл тенденция дәрілік өсімдік шикізатын үлкен көлемде пайдаланатын елдерде ғана емес, химико-фармацевтикалық өнеркәсібі жоғары дамыған, синтетикалық дәрілік заттарды іздеуге кең мүмкіндіктері бар елдерде де пайдаланылады. Өсімдік препараттарының өндірісі мен сатылымын арттыру, әртүрлі елдер халықтарының арасында аурудың алдын алу бойынша ғылыми және медициналық білімін кеңейтуге ықпал етеді. Өмірінің экономикалық деңгейі неғұрлым жоғары болса, соғұрлым фитодәрілер көмегімен аурудың алдын алу мен емдеуге көп көңіл бөледі. Германияның қоғамдық пікірлерін зерттеу институтының деректері бойынша, сұраққа жауап бергендердің 80% жоғарысы өсімдік препараттарымен емделуді жөн көреді, тек 20% ғана химиялық заттарды сенімді деп санайды [8,19,60,69].

БДСҰ құрамына кіретін биотехнологиялық зерттеу орталығының (Development Center for Biotechnology) деректеріне сәйкес 2013 жылы дәрілік

өсімдік заттарының әлемдік сату көлемі 26 млрд. дол. бағаланды. Келешектегі бірнеше жыл көлемінде осы топтағы препараттар сатылымының орташа жылдық өсімі 6,6% деңгейінде болады деп болжайды [77,84,91,92,93,107]. Өсімдік препараттары әлемдік нарығының негізгі көлемдері 3 регионға шоғырланған: Еуропа - 46%, Солтүстік Америка - 18%, Азия - 38%. Әлемде өсімдік тектес дәрілік заттардың бастысы - еуропалық нарық, көшбасшысы Германия, онда соңғы онжылдықта фитопрепараттарды сату үлесі 50% жақындаған. Бұл елге халық санына өсімдік препараттарының сатылымы деңгейі де жоғары болуы тән (42,9 АҚШ дол.) [107,122,124].

Фармакотерапиялық топқа байланысты дәрілік заттар ассортиментінде фитохимиялық заттардың үлесі кең. Дәрілік заттардың жалпы ассортиментінде фитопрепараттар тағдыры келесідей: сергітетін - 85%, өт айдайтын - 82%, склеротикалыққа қарсы - 80%, кардиологиялық - 67%, бальнеотерапиялық - 57%, гепатопротекторлы - 53%, урологиялық - 50%, венотұрақтандырушы - 45%, ұйқы шақыратын / седативті - 42%, жөтелге қарсы - 39%, іш айдайтын - 34%, иммуномодульдаушы - 30%, спазмолитикалық - 27%, жансыздандырғыш/антиревматикалық - 25%, қабынуға қарсы - 24% [124,139,140,160].

Фитохимиялық препараттарды қолданудың бұндай жоғары деңгейі, табиғи қосылыстарды (алколоидтар, карденолидтер, флавоноидты гликозидтер, ацилкумариндер және т.б.) органикалық химияның жетістіктерін есептемегенде, синтездеу мүмкін емес немесе экономикалық тұрғыдан тиімді еместігімен түсіндіріледі. Әсіресе бұл көптеген табиғи заттардың күші мен сипатын анықтайтын оптикалық белсенді қосылыстардың конформационды пішіндерін жасаған кезде қажет болады. Сонымен қоса, ондай синтез мүмкін болған жағдайда да, өсімдік препараттары, биологиялық әсерін күшейтетін негізгі заттар кешенінің болуының арқасында бірқатар артықшылықтарға ие [140,148]. Одан басқа, фитопрепараттар тірі жүйеде жасалғандықтан, адам ағзасының алмасу процессіне шектелген түрде қатыса алады, бұл ұзақ уақыт бойына, препараттарды созылмалы аурулар кезінде пайдалануға мүмкіндік береді. Дәл осы себептен, фитохимиялық препараттардың, синтетикалық дәрілік заттармен салыстырғанда аллергиялық реакциялары аз болады. Дәрілік өсімдік препараттары, жеке химиялық қосылыстардан бірінші кезекте, бір бүтінге жинақталған, көптеген биологиялық белсенді қосылыстарының бар болуымен ерекшеленеді. Фитопрепараттар әртүрлі ауруларды кешенді емдеу кезінде кеңінен қолданылады. Олардың бірқатар артықшылықтары бар: токсикалығы төмен, адам ағзасында оңай сіңіріледі, әсер етуінің жайлылығы мен сенімділігінен, жанама әсері пайда болуынан қауіптенбей, ұзақ уақыт қолдануға болады [51,52,160,170].

Сонымен, бүгінгі таңда Еуропа елдерінде фитохимиялық препараттар кеңінен қолданылып, әлемдік нарықта елеулі орын алады.

Еуропа нарығы, өсімдік субстанциялары негізінде және де, өсімдік пен химиялық субстанциялар негізіндегі аралас фитопрепараттар негізіндегі өсімдік препараттарының көлемді ассортиментімен сипатталады.

Дәрілік заттар нарығы әртүрлі дәрі түрлерімен сипатталады. Тіркелген

фитопрепараттардың - 50% сұйық дәрі түрлеріне, 22% - қатты ДТ, 7,9 – жұмсақ ДТ, 1,6% - құрғақ ДТ , 18,3% - басқаларына (жинақтамалар, қапталған ДӨШ және сол сияқтылары) тиесілі.

Өсімдік және химиялық субстанциялар негізіндегі аралас препараттар үшін дәрі түрлерінің құрылымы елеулі ерекшеленеді. Олардың ішінде маңызды бөлігін қатты дәрі түрлері- 35%, сұйық - 42,2%, жұмсақ - 22,2%, суппозиториялар - 0,6% алады. Жұмсақ дәрі түрлері дәрілік заттарының тобының (негізінде жақпалар, суппозиторилер, гелдер және басқалары) бөлшектік үлесі 22,2% құрайды, ал тек өсімдік субстанциялары негізіндегі препараттар түрі 2,8 есе артық.

Қазақстандық фармацевтикалық нарықта, әлемдік фармацевтикалық нарықтағы сияқты, дәрілік өсімдік шикізатына және дәрілік өсімдік заттарына қызығушылық артуда және олардың сатылым көлемінің позитивті динамикасы да айтарлықтай екендігін айта кету қажет.

1.4 Өсімдік тектес дәрілік заттар өндірісі дамуының заманауи тенденциясы мен оларды стандартизациялау ерекшеліктері

Фитопрепараттарға сұраныстың өсуі, технологиялық процесстерді жетілдіру, өсімдік шикізатын дайындауды арттыру, және шикізат базасын рациональды пайдалану сияқты бірқатар сұрақтарды шешу қажеттілігіне алып келді.

Фитохимиялық дәрілік заттардың биологиялық белсенді заттарына, термолабильді өнімдерге жататын әртүрлі химиялық қосылыстар жатады. Одан басқа, өсімдік материалындағы ББЗ массалық үлесі кең-мыңдық бөліктен ондық пайызға дейін. Осының бәрі әрбір нақты жағдайда, көптеген теориялық және тәжірибелік сұрақтарды шешу үшін жеке ғылыми зерттеулерді қажет етіп, жаңа препараттарды жасауда және оларды өндіруде оптимальды технологиялық схемаларды жасаудың рациональды көзқарасын қамтамасыз етеді [5,13,26,42,50].

Бастапқы шикізатқа байланысты барлық заманауи галенді препараттарды негізгі үш топқа біріктіруге болады:

- Фитопрепараттар;
- Органопрепараттар (жануар тектес шикізаттан жасалған препараттар, мысалы, гормондар, ферменттер және т.б. препараттар);
- Табиғаты мен тағайындалуы әртүрлі кешенді фармацевтикалық препараттар (шәрбаттар, хош иісті сулар, ерітінділер, сабынды – крезольды препараттар және басқалары).

Фитопрепараттар мына топтан құралады:

- 1 Тұнбалар;
- 2 Экстракттар;
- 3 Экстракттар -концентраттар;
- 4 Майлы экстракттар;
- 5 Жаңа галенді препараттар;
- 6 Балғын өсімдік препараттары (шырыны, экстракттары).

Тұнбалар – бұл қыздырусыз және экстрагенті алынбаған, балғын немесе

кептірілген өсімдік немесе жануар шикізатынан алынатын, сұйық спиртті немесе сулы спиртті сығындылар. Оларды 1:5 қатынасында немесе 1:10 қатынасында дайындайды, яғни, дәрілік өсімдік шикізатының бір салмақты бөлігінен 5 немесе 10 дайын өнімнің көлемді бөлігін алады. 1:10 қатынасын, құрамында күшті әсер ететін заттары бар шикізаттар тұнбаларды дайындау кезінде қолданады [57,60,68,73].

Тұнбалар 14 жүзжылдықта пайда болған және медицина тәжірибесіне (1493-1541г.г.) Парацельс енгізген. Тұнбаны дайындау үшін экстрагент ретінде әртүрлі концентрациялы 20% - дан 90% - ға дейінгі спиртті немесе сулы спиртті ерітінділерді қолданады. Көбінесе 70% және 40% этанол қолданылады.

Экстракттар – бұл галенді препараттардың негізгі және кеңінен тараған тобы. Экстракттар бұл дәрілік өсімдік шикізатының сұйық, қатты немесе қою консистенциясының биологиялық белсенді заттарының концентрацияланған сығындысы. Экстракттардағы әсер ететін заттардың концентрациясы өсімдік материалындағы концентрациясына сәйкес келеді немесе одан жоғары болады. Қолданылатын экстрагенттің табиғатына байланысты олар сулы, спиртті, эфирлі, майлы экстракттар және де сұйытылған газдар немесе өте жоғары флюидтер көмегімен алынған экстракттар деп бөлінеді. Консистенциясына байланысты экстракттар сұйық, қою және құрғақ болып жіктеледі [57,60,68,73].

Сұйық экстракттар - 1:1 қатынасында алынған, спиртті немесе сулы – спиртті сығындылар. Сұйық экстракттар – бұл бір бөлігі массасы немесе көлемі бойынша бастапқы кептірілген дәрілік шикізаттың бір бөлігіне эквивалентті болатын препараттар. Бұл препараттарды фармакопоялық мақалаларға сәйкес, еріткіштердің, әсер ететін заттар немесе құрғақ қалдықтың салыстырмалы құрамына қойылатын талапқа сәйкес стандарттайды.

Сұйық экстракттар фармацевтикалық өндірісте келесі артықшылықтары арқылы кеңінен қолданысқа ие болды: дәрілік шикізат немесе дайын өнім құрамындағы, әсер етуші заттардың бірдей қатынасы; өлшеу ыңғайлығы; булауды қолданбай, құрамында ұшатын заттар (эфир майлары) бар сұйық экстракттарды алу мүмкіндігі. Бірақ, біркатар кемшіліктері де бар: өсімдік шикізатынан алынатын, балласты заттардың жоғары мөлшері, аздап температурасы төмендеген кезде немесе спирттің булануы кезінде тұнбаның пайда болуы; герметикалық қаптамада сақтау қажеттілігі мен 15-20°C температурасында сақтау; экстрагенттің үлкен көлеміне байланысты тасымалдау қиындықтары [37].

Қою экстракттар – ыдыстан төгілмейтін, қою кара масса түріндегі, дәрілік өсімдіктер немесе жануар шикізатынан алынатын, сулы спиртті немесе эфирлі сығындылар. Қою экстракттар бұл құрамында ылғалдылығы 25% жоғары емес қоймалжың масса және массасы бойынша құрамында 70% кем емес құрғақ қалдық болуы тиіс [41,49].

Құрғақ экстракттар – өсімдік немесе жануар шикізатынан алынатын сулы, спиртті немесе сулы – спиртті концентрацияланған сығындылар, экстрагентті алып, кептіргеннен кейін, құрамындағы ылғалдылығы шамамен 5% болатын, себілетін ұнтақ немесе кеуекті массалар. Құрғақ экстракттар массасы бойынша 95% кем емес құрғақ қалдықтан тұрады. Оларға нақты

препаратты дайындау кезінде қолдаылатын, сәйкес келетін көмекші заттар немесе басқа концентрациялы құрғақ экстракттарды қосуға болады.

Қою және құрғақ экстракттардың артықшылығы, олардың құрамында сұйық экстракттарға қарағанда балласты заттар аз, және тасымалдауға қолайлы. Одан бөлек құрғақ экстракттар технологиялық – өте оңай өлшенеді, араласады және ериді. Қою экстракттардың кемшілігіне, ұзақ сақтау кезінде олар кеуіп кететіні және концентрациясы жоғары болатыны немесе керісінше – ылғалданып, жарамсыз болуы жатады.

Қою және құрғақ экстракттарды дайындау үшін ұсақталған өсімдік шикізатын-шөбін, тамырларын, жемісін қоланады; экстрагент ретінде су, спирт, сулы – спиртті қоспалар және кейбір жағдайда – диэтил спиртін қолданады. Экстракттарды сұйытылған газ – оттегі диоксиді, бутан, пропан, хладон (төмен оттегі сутектің фторхлор туындылары) және жоғары критикалық флюидтердің көмегімен алуға болады. Құрғақ экстракттарды алу кезінде, эфир мен сұйытылған газдан басқа, қою экстракттарда қолданылатын экстрагенттер қолданылады.

Концентрат экстракттар - тұнбалар мен қайнатпаларды тез дайындау үшін бастапқы материал ретінде қолданылатын, экстракттардың ерекше топтамасы. Экстракт – кконцентратты пайдалану нәтижесінде тұнбалар мен қайнатпаларды пайдалану бойынша жүргізілетін операция қиындығы, сәйкес көлемдегі концентратты сумен араластыру немесе еріту болады. Экстракт – концентратты дайындау кезінде экстрагент ретінде 20-30% төмен концентрациялы ерітінділері қолданылады. Экстракт – концентраттар сұйық және құрғақ болып бөлінеді. Сұйық концентраттарды 1:2 қатынасында, құрғақ концентраттарды 1:1 қатынасында дайындайды. Бұл өсімдік материалының массасы бойынша 1 бөліктен, сұйық экстракт – концентраттың екі көлемді бөлігін алу немесе құрғақ экстракт – концентраттың массасы бойынша 1 бөлігін алу дегенді білдіреді. Сұйық және құрғақ концентраттарды алу технологиясы сұйық және құрғақ экстракттарды алу технологиясына ұқсас келеді.

Майлы экстракттар немесе медициналық майлар - өсімдік немесе минеральды майларды пайдалану арқылы алынатын дәрілік өсімдік шикізатының сығындылары. Қазіргі таңда медициналық тәжірибеде меңдуананың жапырақтарынан, итмұрын жемісінің шырынынан, итмұрын жемісінен және басқаларының майлы экстракттарын қолданады.

Суммалы тазартылған препараттар, мүмкіндігінше балласты және жанама заттардан тазартылған әсер етуші қоспалардан тұрады. Олардың құрамына әсер етуші жеке топтардың нативті кешендері кіреді. Новогаленді препараттар экстракттар технологиясын шындау процессінде алынған. Олар сақтауға төзімді, қатаң стандартизация негізінде, тұрақты әсер етеді, балласты заттардың болуымен шартталатын, жанама әсері жоқ. Тазартылған биологиялық белсенді заттардың жеке топтарын алудың жеке жолдарымен сипатталады.

Жеке топтарға, жеке биологиялық белсенді заттардан тұратын фитохимиялық препараттар жатады. Олардың өндірісінің негізінде, ББЗ бөлу мен тазалаудың әртүрлі физик – химиялық әдістерінен тұратын көп сатылы

процесс жатыр. Препараттардың бұл тобы қатаң стандартизацияланған, өйткені жеке заттары бағытталған терапиялық әсерге ие. Бөлінген жеке заттары модификациялау үшін және олардың негізінде жартылай синтетикалық дәрілерді алу үшін ары қарай қолданыла алады.

Соңғы кезде әртүрлі аурулар терапиясында, бірнеше дәрілік өсімдіктерден алынатын аралас фитопрепараттарды қолданады, ал кейбіреулерінің құрамында басқа биологиялық белсенді заттар да бар. Олар бір мезетте бір бағытта әсер ететін бірақ әртүрлі әсер ету механизмі бар компоненттердің болуын қарастырады. Бұндай көзқарас әртүрлі компоненттің санын азайтқан кезде максимальды тиімділікке қол жеткізуге мүмкіндік береді, ал санын азайту өз кезегінде мүмкін болатын жағымсыз әсерлерді нивелирлеуге алып келеді [57,60,68,73,77,108].

Фитохимиялық субстанция негізінде барлық дәрілер түрін дайындайды: таблеткалар, гранулалар, инъекциялық ерітінділер, жақпалар, эмульсиялар, суппозиториялар, линименттер, шәрбаттар мен басқалары [73,108-115].

1.4.1 Дәрілік өсімдік шикізатын стандартизациялау ерекшеліктері

Синтетикалық препараттарға қарағанда фитопрепараттарды әртүрлі факторлар әсерінен құрамы мен қасиеті өзгертін, дәрілік өсімдік шикізатынан алады. Өсімдік дамуының сатыларына күн сәулесінің әсері, температура, тәуліктік циклдар, топырақ сапасы, жауын-шашын көлемі өсімдіктегі зат алмасу үшін аса маңызды екендігін көптеген ғылыми зерттеулер арқылы дәлелденген. Қорытындысында бұл дайын дәрілік заттардағы ББЗ құрамының ауыспалығына, терапиялық тиімділігіне және қамсыздығына алып келеді. Сондықтан өсімдік препараттарын стандартизациялау, өндірісі мен сапасын бақылау кезінде спецификалық процедуралар мен әдістерді пайдалану қажет. Дәрілік өсімдіктер мен оның негізіндегі препараттардағы ББЗ құрамы мен құрылымы туралы заманауи селективті және сезімтал аналитикалық әдістердің көмегімен алынған ақпарат, стандартизациялау үшін және алдын ала болжай алатын тиімділігі бар дәрілік өсімдік заттарын алуға негіз болады [8,26,44,59].

Өсімдік тектес дәрілік заттар сапасын бағалау үшін микробиологиялық тазалықты, құрамындағы радионуклидтер, пестицидтер, фунгицидтер, афлатоксиндер, ауыр металлдарды анықтаудың жалпы әдістерін қолданады. ББЗ болуы немесе маркерлерінің болуынан құрамында бірнеше өсімдік компоненттері бар өсімдік препараттарын стандартизациялау кезінде аса қиындықтар туындайды [11,13,60].

Фитопрепараттарды өндіру үшін дәрілік өсімдік шикізаттарына өсімдіктің әртүрлі бөліктері жатады: шөптері, гүлдері, тамырлары мен тамыр сабақтары, жапырақтары, жемісі, тұқамдары, бүршіктері, қабығы және басқалары

ҚР шикізат базасы жабайы өсетін, культивирленген, импортты дәрілік өсімдік шикізатынан құралады және шикізаттың бір бөлігін ауыл шаруашылығы береді. Өсімдік шикізатының дайындығы ТМД елдерінің барлық территориясында жүргізіледі. Топырақтың әртүрлі сапасы, климаты шарттары, дайындау мерзімі, кептіру, сақтау шарттары, бір шикізаттың химиялық құрамының бір бірінен айырмашылығы болуының себебі болады. Сондықтан

дәрілік өсімдік шикізатының нормативті – техникалық құжаттарында, ереже бойынша, бекітілген көрсеткіштен кем емес, негізгі әсер ету заттарының тек төменгі шекарасын көрсетеді. Ал шынайылығында бақыланатын заттар көлемі жеке партияларда төменгі шекарадан жоғары болады. Осыған байланысты, фитохимиялық өндірісте шикізат пен материалдардың дифференцирленген шығынды нормаларын жасау өзекті мәселе болып тұр [4,16,60,122].

Соңғы кезде дәрілік өсімдік шикізатын экологиялық аспектен пайдалану бойынша ғылыми зерттеулер белсенді жүргізілуде. Негізінде бұл, биологиялық белсенді заттарға, өсімдік препараттарының фармакологиялық қасиеттеріне, фитопрепараттар өндірісінің шикізат базасына, оптимальды дәрігерлік нормаларды және де, ұйымдастырушы – экономикалық аспектерге қатысты. Бұл өсімдіктердің геохимиялық ортаның сезімтал индикатор болуымен байланысты, ластанған ауа мен топырақтан химиялық элементтер жинап, өнеркәсіп ластануының сипатына байланысты әртүрлі элементтерді аккумуляирлейді [12,122,138]. Сондықтан фитоөндірісті ұйымдастыру кезінде, ауыр металлдармен, пестицидтермен және ксенобиотиктермен ластанбаған шикізатпен қамтамасыз ету мәселесі қойылады.

Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау кезінде, кейбір жерлерде дайындық жүргізуге болмайды деген нұсқаулықтарды қатаң сақтау қажет (көлік жолдарының, өнеркәсіп нысандарының, ауылшаруашылық далаларының қасында және басқалары). ДӨШ нормативті құжаттарында ксенобиотиктердің рұқсат етілген деңгейін регламенттейтін талап жоқ. Сондықтан ДӨШ тазалығының тура емес көрсеткішіне күл болуы жатады (10% хлорсутекті қышқыл ерітіндісінде ерімейтін жалпы күлдің көлемі). Одан басқа, міндетті түрде микробиологиялық және радиологиялық бақылау жүргізіледі [57,91-94,107-115].

Дәрілік өсімдік шикізатының негізгі көзінің бірі жабайы өсетін өсімдіктер. Дәрілік шикізатты үлкен көлемде қажет ету табиғи өсу аймақтарында дайындаманың артуына алып келеді, ол өз кезегінде қордың азаюы мен табиғи экожүйенің бұзылуына алып келеді. Сондықтан, мәдениетке құнды өсімдік түрлерін енгізу қажет. Культивирленген дәрілік өсімдіктер, табиғатта өнеркәсіпті тоғай түзбейтін түрлер үшін маңызды болады. Мәдениетке дәрілік өсімдіктерді енгізу тек шикізатпен қамтамасыз ету мәселесін ғана емес, стандартты экологиялық таза шикізатты алуға кепілдік береді [24,54,58,72].

Дәрілік өсімдік шикізатының, қоспасынан бөліп, қажетті өсімдік бөліктерімен (гүлдері, тамырлары, гүлшоғырлары және басқалары) максимальды қамтамасыз етілген шикізатты алуға мүмкіндік беретін, дайындамасын жинау, механизациялау және біріншілік өңдеу тәсілі өте маңызды болады [6,17,19].

ДӨШ қайта өңдеу бойынша кәсіпорындарда оны қоспаларынан тазалау, ұсақтау, араластыру, сүзу, пресстеу, қаптау және сол сияқты процедураларды, бүтін ұсақталған, ұнтақталған «ангро» шикізатын алу үшін жүргізеді, ал оны ары карай фармацевтикалық кәсіпорында пайдалану қарастырылады қарастырылады [6,34,60].

Табиғи өсімдік ресурстарын рациональды пайдалану, тек экологиялық таза

өсімдік шикізаттын қажетті көлемін алу ғана емес, оны оптимальды технологиялардың көмегімен қайта өңдеу мен тиімділігі жоғары дәрілік заттарды жасау. Фитопрепараттардың патогенетикалық процесстерге кешенді әсер етуімен сипатталатыны баршаға мәлім. Қойылған мақсаттарға қол жеткізу үшін, биоқолжетімдік деңгейі өте жоғары, фармакологиялық қасиеттері болжамалы, препараттарды алу қажет. Осылайша, дәрілік өсімдіктердің табиғи ресурстарын сақтау мәселесі және қажетті шикізат қорын жасау, биологиялық, химиялық, фармакологиялық және технологиялық зерттеулер негізінде, кешенді және рациональды жолмен ғана шешіледі.

1.4.2 Фитопрепараттар өндірісі технологиясының ерекшеліктері

Фитохимиялық препараттарды өндіру технологиясы көпсатылы, энерго- және материалы көлемдіге жатады, ал алынған заттар немесе олардың кешені негізінде термолабильді және онай қышқылданатын өнімдер. Өндіріс спецификасы өсімдік шикізатының әсер етуші заттары шикізат түріне, компоненттерді алу табиғатына байланысты және бірнеше ондаған пайыздан жүздеген бөліктерге дейін ауытқиды. Және де, белгілі физикалық және химиялық байланыста болатын, әсер етуші заттардан басқа, табиғаты мен физикалық қасиеті бойынша жақын жанама заттардың үлкен көлемі болады. Өсімдік дәрілерінің өндірісі көп сатылыға жатады, кәсіпорындарда жыл бойына бір типті өнімді шығару жүзеге асырылады.

Фитохимиялық препараттарды өндірудің бірқатар ерекшеліктері бар:

- Шығарылатын өнімнің үлкен ассортименті, бір кәсіпорында бірнеше ондаған атаудан жинақталады.

- Өнімнің бір бірлігіне қажетті (шығын нормалары) шикізат санымен сипатталатын жоғары материалды индекс.

Шикізаттың үлкен шығыны жаңагаленді препараттар мен жеке заттар негізінде шығарылатын препараттарда байқалады. Бұндай өндірістер көп сатылығымен сипатталады. Бірінші сатыдағы технологиялық процесс, өсімдік шикізатының әсер етуші заттарының төмен құрамына байланысты, өсімдік шикізатының үлкен көлемін өңдеуден тұрады. Соңғы сатыларында ол зертханалық шарттарда аяқталуы мүмкін. Жоғарғы индекс те биологиялық белсенді заттардың төмен болуымен анықталады. Өсімдік шикізатының үлкен көлемін қайта өңдеу нәтижесінде, жиі утилизацияланбайтын, қалдықтардың үлкен көлемі қалады.

Шығарылатын аз тоннажды өнім. Бұл әсіресе суммалы тазартылған және жеке заттарға тән. Мысалы, жүрек гликозидтері, кейбір алколоидтар бірнеше килограммнан жүздеген килограмға дейін шығарылады, бұл олардың төмен терапевтикалық мөлшерімен шартталады. Фитоөндірісте аз тоннажды және өнімнің үлкен ассортиментіне байланысты, бірлескен аппаратуралы өндіру пайдаланылады, бір аппаратуралы схемада, ірі сериямен технологиясы жақын препараттарды алады. Бұл ірі габаритті құрылғыны пайдалануға мүмкіндік беріп, процесстің механизациясы мен автоматизациясын экономикалық негіздеп, еңбек өнімділігін арттырып, жұмыс шарттарын жақсартады.

- Парентеральды пайдалануға арналған өнім тазалығына қойылатын

жоғары талаптар.

- Технологиялық процесстердің үлкен таңдауы. Белсенді суммалы (галенді) препараттар өндірісі үшін бірнеше кезеңнен тұратын (экстракция, сүзі, фильтрация), технологиялық процесстерді пайдаланады. Суммалы тазартылған және жеке препараттар өндірісі, ережеге сай, көпсатылы процесс болады. Алколоидтардың, әртүрлі топтағы гликозидтер, кумариндер мен басқа заттардың бөліну процесісі бір – бірінен ерекшеленеді.

- Шикізат пен қосымша материалдарға әсіресе тазартылған препараттар өндірісінде шығын көлемі елеулі болады.

- Еңбекті қорғау мен қауіпсіздік техникасына қойылатын жоғары талаптар, отқа- жарылуға қауіпті және токсикалық ерітінділермен үлкен көлемін пайдалану, ал кейбір жағдайда - құрамында күшті әсер ететін және улы компоненттері бар ерітінділерді пайдаланумен шартталады [58,73].

Фитохимиялық препараттар технологиясын жасау кезінде негізгі тапсырмаларға, әсер етуші заттардың өсімдік шикізатындағы құрамына қатынасы ретінде анықталатын, нысаналы өнімнің максималды шығуын қамтамасыз ету жатады. Бұл тапсырманы табысты шешу, алынған заттардың химиялық құрамы туралы толығырақ ақпараттың болуына, өндіріс кезеңдеріндегі бастапқы шикізат пен жартылай өнімді бақылауға байланысты және де, стандартті құралдарды алдын ала өңдеу үшін пайдалану мен жасалған технологияны енгізу үшін өнеркәсіп құралдарын пайдалану маңызды болады.

1.5 Түйетікен туысының өсімдіктерінің – сипаттамасы, қолдануы мен қасиеті

Түйетікен *Carduus* туысының атауын Линней Виргилиядан алған, ол басқа да антикалық авторлар сияқты оны тікенді өсімдіктерді белгілеу үшін пайдаланған. [1,45,46,47,78,80,85].

Carduus туысы *Asteraceae* тұқымдасының саны 130 шамасында, олардың кейбіреулері:

- *Carduus acanthoides*-Түйетікен немесе тікенекті түйетікен, немесе акант тәрізді түйетікен немесе акантожапырақты түйетікен

- *Carduus crispus*-Бұйра түйетікен

- *Carduus hamulosus*-Майда ілгекті түйетікен немесе ілмекті түйетікен

- *Carduus nutans* L. *typus*-Салбыраған түйетікен, немесе салбырайтын түйетікен

- *Carduus orthocephalus*-Тікбасты түйетікен

- *Carduus pycnocephalus*-Көп басты түйетікен

- *Carduus tenuiflorus*-Жіңішке гүлді түйетікен

- *Carduus thoermeri*-Термер түйетікені

- *Carduus uncinatus*-Ілмекті түйетікен

Түйетікеннің 30 астам түрі Еуропалық бөлікте өседі [121,125, 126,146,154].

Түйетікен туысының барлық өсімдіктерінің құрамында көптеген белсенді заттар: биофлавоноидтар, силимарин, эфир майлары, сапониндер, аздап илік заттар, алколоидтар, алма, қымыздық, малон, лимон және гликоль қышқылы бар [159,174,177].

Халық медицинасында бұл өсімдік жеке және невроздарды емдеу кезінде, жадыны нығайтуда, бүйрек бұзылыстарында және канайналымын жақсарту мақсатында басқа дәрілік шөптер қоспасында қолданылады. Түйетікен негізіндегі дәрілерді қабылдаудың негізгі көрсеткіштеріне менструальды циклдың бұзылуы, әйелдер жыныс мүшелерінің аурулары, бауыр циррозы, өкпе туберкулезі, және жүрек – кан тамыр аурулары жатады. Өсімдік антидепрессивті, құрысуға қарсы белсенділікке және де гепатопротекторлы және несеп айдайтын әсерге ие [9,22,29,37].

Түйетікеннің балғын шырынын ашық жараларда, шиқанды емдеу кезінде қолданады, ал өсімдік тамырының қайнатпасы тері катерлі ісігін емдеуде қолданылады. Халық емшілері түйетікенді балалар қорқынышын емдеу үшін қолданады. Сібір жарасын емдеу кезінде көмектеседі және еркектердің жыныстық белсенділігін арттырады деген ақпарат бар. Өсімдік цистит, суық тию аурулары, уретриттер, әртүрлі ісіктер, геморрой, бронхиальды демікпе, ларингит сияқты адамның сырқаттарымен күреседі.

Қазақстан Республикасында бірнеше түрлері кездеседі, оның ішінде фармацевтикалық тәжірибеде дақты ошаған деп аталатын, сүтті түйетікен (*Carduus marianus* L.) қолданылады [27,37].

Сүтті түйетікен (*Carduus marianus* L.) немесе кеңінен таралған атауы дақты ошаған (құрбақалық, сүтті түйетікен, ұлы түйетікен) – бір жылдық немесе екі жылдық астралар (күрделі гүлді) тұқымдасының шөптесін өсімдігі. Биіктігі 1,5 м жетеді, қуатты, тіке тұратын, бұтақты сабағы бар. Жапырақтары ірі, жүйке бойында ақ мраморлы сурет бар, жылтыр. Гүлдері күлгін түсті, жоғарғы тікенекті гүлшоғыр – себеттерге жинақталған [27,42].

Ошағанның жабайы түрі Қауказда, Батыс Сібірде, Қазақстанда және Ресейдің оңтүстік бөлігінде кеңінен тараған. Жолдың бойында, шөлді далада, елді мекенде, қоқысты орындарда өседі. Дәрілік қасиеттеріне ие ұрықтарын алу үшін мәдениетте өсіріледі [1,6,11,19,81,82].

Дақты ошағанның жемісінде, гепатопротекторлы әсерді қамтамасыз ететін, көп мөлшерде флаволигнандар бар (силибинин, изосилибинин, дигидросилибинин және басқалары). Одан басқа, осы өсімдік негізіндегі препараттар антиоксидантты, детоксикациялық, мембрананы тұрақтандырғыш әсер етеді және зат алмасу процессін қуаттандыратыны баршаға мәлім. Ошағанның биологиялық белсенді заттары, бірқатар зерттеулермен дәлелденгендей, вирусқа және қабынуға қарсы әсер етеді [98,101,106,116-118,120,121,127,131-134,136-137, 150-157,161-169].

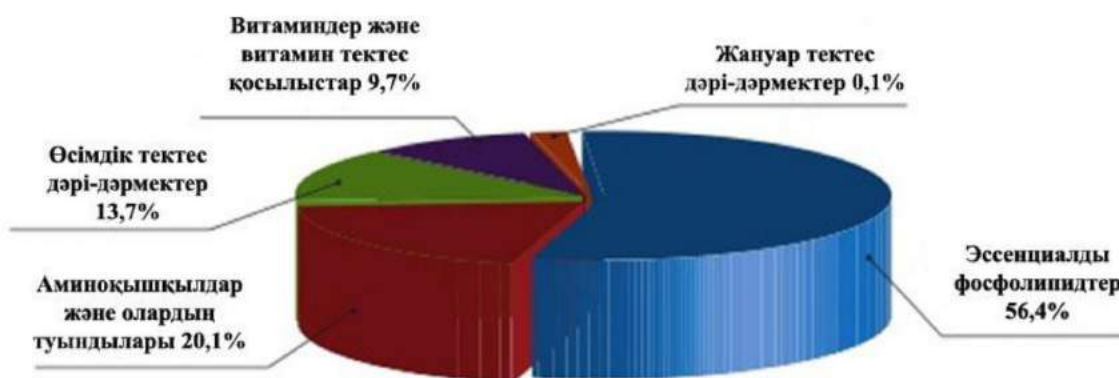
Одан басқа, ошағанның тұқымнан бөлінетін силибин, клиникаға дейінгі зерттеулермен дәлелденгендей, рақтың түрлеріне белсенділік танытты [3,14,17,18].

Қазіргі таңда химия – фармацевтикалық өнеркәсіп дақты ошаған негізінде моно және кешенді препараттардың кең ассортиментін шығарады. Ошаған карсил, силибор, легалон сияқты гепатопротекторлы препараттардың құрамына кіреді, бірақ шөптің өзімен емдеген тиімді және арзан түседі екен. Бізде және шет елдерде тағам қоспасын дайындайтын барлық ірі фирмалар ошағанды нативті түрде пайдаланады. Суық сығумен алынған ошаған тұқымнан май,

ошаған ұрығынан ұнтақ шроты мен ошаған жапырақтарынан тұнба алады. Ең құнды түрі ішке және сыртқа қолданылатын ошаған майы [3,40,50,75,76,102,104].

Дақты ошағанның фармакологиялық әсерінің кең спектрін ескере отырып, осы өсімдіктің ББЗ бар жаңа препараттар мен биологиялық белсенді қоспа жасау үнемі жүргізіліп отырады.

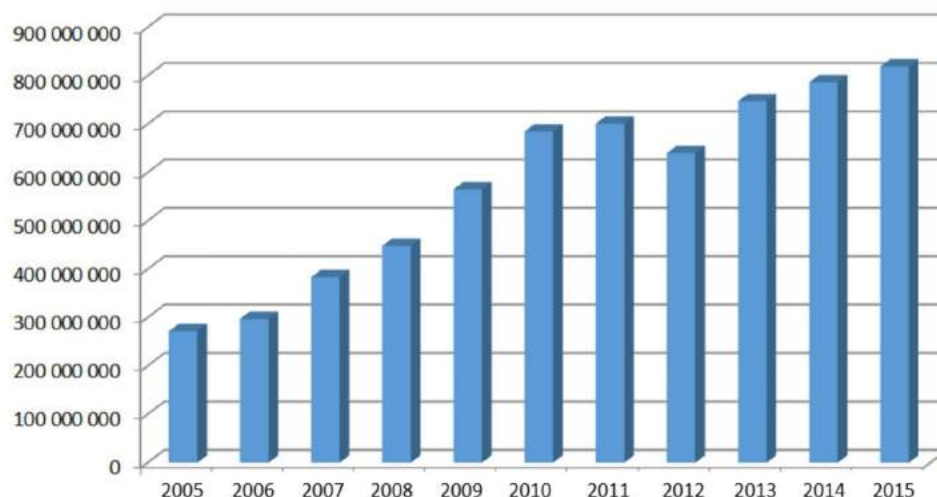
Гепатопротекторлар – бауырдың токсикалық әсерге тұрақтылығын арттыруға арналған, қызметінің қалпына келуіне, бауыр жасушалары ферменттерінің белсенділігін қалпына келтіруге немесе арттыруға ықпал ететін кешенді препараттар.



Сурет 1- Гепатопротекторлар тобының үлестік қатынасы (USD, %)

Гепатопротекторлардың ішінде, құрамында эссенциальды фосфолипидтері бар ДЗ сұранысқа ие. Зерттелуші жалпы гепатопротекторлар тобындағы олардың үлесі 56% құрайды (сурет 1)

Өсімдік тектес препараттар ішінде алдыңғы орында СМ Карсил (8%) және дақты ошаған экстрактысы негізіндегі Гепабене (1,8%), және де Легалон мен Силимар (жалпы 1,4%). Өсімдік тектес гепатопротекторлардың жалпы үлесі 13,7% USD.2 суретте Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында қолжетімді, құрамында дақты ошаған экстрактысы бар кешенді препараттар мен дақты ошаған препараттары және де 2005-2015 жж. олардың сатылымы туралы деректер берілген.



Сурет 2 - 2005-2015 жж. Қазақстан республикасының фармацевтикалық нарығында, дақты ошаған негізіндегі препараттарды сату көлемі

1 сурет пен 2 суретте көрсетілгендей, ошаған препаратын сату көлемі тұрақты өсу тенденциясына ие, егер 2005 жылы сатылым көлемі 271655505 теңгені құраса, онда 2015 жылы бұл сумма 819407620 теңгеге дейін артты. Сонымен бірге препаратты жеткізіп берушілер мен сатушылар саны да артты: 2005 жылы нарықта Карсил, Гепабене, Левасил, Галстена, Силибор және Гепатофалькпланта препараттарын тек 7 сатушы ұсынған, ал 2015 жылы 120 астам сатушылар ошаған препаратының 20дан т астам атауын ұсынуда.

Демек, берілген топ препараттары сатылымының өсу динамикасы, тұрақты үнемі өсу сұранысына және ары қарай арту тенденциясына ие екендігін көрсетеді.

Түйетікен (бұйра ошаған) Carduus benedictus Aust. // Cnicus benedictus L. күрделі гүлдер тұқымдасы.

Биіктігі 20-70 см, біржылдық, көп бұтақталған, кіндіктамырлы шөптесін өсімдік. Безді түктерінің болуына байланысты ұстағанда жабысқақ. Сабағы тік, анық емес – бесқырлы, төменгі бұтақтары көтеріңкі орналасқан. Тамыржапырақтарының ұзындығы шамамен 20 см, тамыржапыраққа жиналған, созыңқы, қауырсынды – бөлінген, тікенекті – тішшелі, негізіне қарай қанатты сағаққа тарылған; сабақты жапырақтары –кезекті, біртіндеп кішірейген. Гүлдері майда, сарғыш түсті, түтікшелі, сабақтарының ұшында және оның бұтақтарында біреулік себетке жиналған. Жемісі – тұқымша, қырлы, сары – қоңыр, ұзындығы 8-10 мм, жоғары жағы тішшелі шеңбермен көмкерілген. Шілде – тамыз айларында гүлдейді [6,8].

Құрғақ баурайда, үй маңында, жол жиегінде Ресейдің, Оңтүстік еуропалық бөлігінің егістігінде кей кезде арам шөп ретінде, Орта Азияда, Қауказда өседі. Бұл өсімдік Қазақстан Республикасында өсудің кең ареалына ие.

Сабақтарының жоғарғы бөлігін гүлдеу уақытында дайындайды. Құрамында сесквитерпенді лактон кинин, шайырлы заттар, шырыш, эфир майлары, ащы зат, танниндер, сүтті ашытуға қабілетті фермент, никотинамин, шайырлар (магnezиялық) және басқалары бар.

Тәбетті ашады, ас қорыту жүйесінің қызметін арттырады. Түйетікен препараттарының әсері, кинин гликозидінің болуымен шартталады, ол терапиялық дозада дәм тату тітіркендіргіштерінің сезімталдылығын арттырады, асқазан – ішек жолдарының моторлы қызметі мен сөл бөлуін стимулдайды. Халық медицинасында осы өсімдіктің тұнбасы мен қайнатпасы қолданылады. Бірақ, қазіргі кезге дейін ресми медицина мен фармацевтикада бұл өсімдік қолданысқа ие болған жоқ.

Carduus тұқымдасы өсімдіктерінің тағы бір түрі **Тікенекті ошаған** (*Oporordum asanthium*) – 2 м дейін биік, жуан, қатты, тікенекпен көмкерілген, бұтақты сабағы бар екі жылдық өсімдік. Жапырақтары ірі, кезекті, тішшелі, сары – ине – тікенектері бар. жол жиегінде, шөл далада, бақшаларда өседі. Шілде – тамыз айларында гүлдейді.

Тікенекті ошағанның химиялық құрамы

Тікенекті ошағанның химиялық құрамының талдауы, өсімдік құрамында көп мөлшерде гликозидтер бар екендігін көрсетті (1,9-2,3%).

Зерттеу нәтижесінде, гликозидтердің көп мөлшері - гүл себеттерінде, аздаған мөлшері – сабақтарында болатындығын айқындады (кесте 1.1).

Кесте 1 - Тікенекті шағыртікеннің әртүрлі анатомиялық бөліктерінде гликозидтердің құрамы

Өсімдіктің анатомиялық бөлігі	Гликозидтер құрамы, %
Гүл себеттері	2.8
Сабағы	1.4
Жапырақтары	1.9

Гликозидтер құрамында антоциандар, флавоногликозидтер мен сапониндер басымырақ.

Медицина мен фармацияда қолдануы

Ошағанды пайдалану науқастың күйзеліс жағдайына әсер етіп, сергектік сезімін береді деп саналады. Өздігінен несеп айдайтын зат ретінде, ал қоспалар құрамында - ревматизм кезінде қанды тазарту үшін қолданылады. Жапырақтарының тұнбасы мен қайнатпасымен жараларды жуады. Кейбір елдердің дәрігерлері ошағанды тері қатерлі ісігінде, ойық жараларда, қатерлі ісікті операциялық жолмен алып тастағаннан кейінгі рецидивтің алдын алу үшін қолданады. Ошаған препараттарының токсикалық әсері аз және ұзақ уақыт қолданған кезде кері әсері болмайтындығы сараптама жүзінде анықталған. Одан басқа, өсімдік несеп айдайтын, қан тоқтататын, бактерицидті, қан тазартқыш әсерге ие.

Рецепттері:

1) тұнба дайындау: кептірілген майдаланған 2 ас қасық шөпке 2 стакан қайнаған су құйып, 2 сағат тұндырады да сүзеді. 1/2 стаканнан тамаққа дейін 20-40 минут қалғанда 3-4 рет күніне қабылдайды.

2) анемия кезінде халық медицинасы кептірілген шөптер мен гүл себеттерінен жасалған ұнтақты пайдалануды ұсынады. Ұнтақты дайындау үшін алдын ала тікендерін алып тастап, келіде ұсақтайды. Ұнтақты 1 шәй қасықпен тамаққа дейін сумен ішеді.

3) тұнба: 20г гүл себеттері мен жапырақтарына 200 мл қайнаған су құямыз, 4 сағат тұндырып, сүзіп, 50 мл 2-3 рет бүйрек, несеп қабы қабынуында, гипотония, ендікпе, суық тию, жөтел кезінде қолданады. Жаралар мен көршиқан кезінде антисептикалық жуу үшін қолданылады.

4) қайнатпа: кептірілген 20 г жапырақтар немесе гүл себеттерін 20 мин 200 мл суда қайнатады. Ревматизм, геморрой, ендікпе, суық тию, несеп қабының қабынуы, жүректің қатты соғуы кезінде күніне 3-4 рет 1 ас қасықпен қабылдайды. Халық медицинасында қатерлі ісіктер, геморрой кезінде сыртқа қолданылады.

5) тікенді шайыртікен жапырақтарының шырыны: жапырақтарын жуып, шырынын сығып алу, жараларды жуу, дымдау жасау.

Халық медицинасында ошағанды ісікке қарсы дәрі деп есептейді, ресми медицинада қолданылмайды. Бірақ, берілген тұқымдас өсімдіктерінің арасында, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық тәжірибесіне енгізу үшін едәуір перспективті өсімдікке **Бұйра түйетікен (*Carduus crispus subsp. crispus L.*)** жатады. Бұйра түйетікен Республиканың оңтүстік өңірлерінде кеңінен тараған түрі, болжамалы бағалау бойынша бұл өсімдіктің шикізат базасы жылына бірнеше тоннаны құрайды [1,2].

Бұйра түйетікен - биіктігі 2 м дейін екіжылдық шөптесін өсімдік. Өсімдіктің барлық бөліктері қатты тікенекті. Сабағы тік, жоғарғы жағы бұтақтанған, әлсіз өрмектенген, қанатты, қанаттары ойықты – тісшелі, шеттерінде жіңішке тікенектері бар. Төменгі жапырақтары қысқа сағақтарымен, сабақты 4-15 см ұзындығы және ені 1,5-5 см, отырыңқы, төменге қараған, ланцетті, ойықты – тісшелі немесе лопастты, лопасттары ойық – тісшелі, шеттерінде жіңішке тікенектері бар. Төменгі жағы өрмекті немесе жалаңаш, жүйкелерінде қысқа сирек түктері бар және жоғарғы жағында қысқа шашқалған түктері бар. Қабырғалары тікенекті, бұтақты немесе қарапайым, гүлшоғырларында әлсіз бұтақталған. Жапырақтары кезекті, ірі, қарапайым, қауырсынды – салалы, қауырсынды – бөлінген немесе қауырсынды – тілімделген, шеттерінде тікенекті тістері бар. Себеттері гомогамды және гомохромды, 10 – нан 100 ге дейін майда гүлдерден тұрады. Барлық гүлдері түтікшелі, екі жынысты, фертильді, күрең қызыл, сарғыш қызыл, ақшыл қызыл, ақшыл көк және сирек ақ түсті болады. Гүлтәжі түтікшелі – бокал тәрізді, дұрыс емес тілінген, шеткі гүлдері таралған, гүлтәжінің салалары ұзын, ланцетті. Қаптамасы дөңгелек – жұмыртқа тәрізді немесе цилиндр тәрізді. Қаптама жапырақшалары шатыр тәрізді 8-10 қатарда орналасқан, сыртқы жапырақтары қалың, ланцеттіден сызықтыға дейін, ұштары тікенекті, ортаңғылары ұзынырақ, қатты, ішкі жапырақтары боялған, қабыршақты, ұшы өткірленген, бахрамалы – тісшелі. Тұқымшалары сопақша, жұмыртқа тәрізді немесе кері сына тәрізді, шеттері қысыңқы, тегіс, жылтыр. Айдаршасы көп ядролы талшықтардан тұрады. Маусым – қыркүйек айларында көп және ұзақ уақыт гүлдейді [1,2,43,47].

Себеттері майда, гүлдерінің диаметрі 1,5-3 см, тіке тұратын, бұта соңына шоғырланған, қанатты және себеттеріне дейін тікенектері бар. Қаптама жапырақтары сызықты – бігіз тәрізді, негізі әлсіз ауытқыған, ені 1-1,5 мм, жоғарғы жартысында ішінде және сыртында майда өрметкі талшықтары бар; сыртқы жағы қайырылған, жасыл, ішкі жағы тіке, күлгін түсті. Ұрыққаптар ұзындығы 3-4 мм, жұқа әлсіз көлденең әжімделген қатпарлары бар.

Бұйра түйетікеннің химиялық құрамы.

Бұйра түйетікеннің химиялық құрамы туралы деректер шектеулі. Өсімдіктің жер бетіндегі бөлігінде алкалоидтар, флавоноидтар, эфир майлары, моно- және олигосахаридтер, 7 α - β -D глюкопиранозид лютеолин және екі идентифицирленбеген лютеолин гликозиді анықталған. Жапырақтарында алкалоидтар, кумариндер, С дәрумені анықталған. Гүлдерінің құрамында алкалоидтар, гликозидтер 3-метилдельфинидин анықталған. Ұрығының құрамында 21 - ден 29 % - ға дейін майлар, тамырларында инулин және

циклитолдар анықталған [100,144-147].

Халық медицинасында қолдануы

Бұйра түйетікен әртүрлі көрсеткіштер бойынша қолданылады: тамырлары, гүлшоғырлары – эпилепсия, невроз және ісіктер кезінде қолданылады.

Тибет медицинасында барлық өсімдіктер немесе ұнтақ түріндегі гүлшоғырлар, жұлын ауруларында, бұлшықет, тамыр ауруларында, ревматизм кезінде жинақтар құрамында пайдаланады. Тамырлары пневмония, бронхит, гастроэнтерит кезінде құсуды тудыратын дәрі ретінде қолданылады, және де сынықтар мен остеомиелит кезінде қолданылады. Гүлшоғырлары өкпе ауруларында қолданылады, олар жөтел, тұз байлайтын ауру, атеросклероз және невроздар кезінде күрделі дәрілік кешеннің құрамында қолданылады. Одан басқа, барлық өсімдіктерді гастроэнтериттерде, пневмония мен бронхиттерде пайдаланады. Бұйра түйетікеннің жер бетіндегі бөлігі зат алмасуды реттейтін зат ретінде, және де невроздар, өкпе туберкулезі, диарея кезінде қолданылады, сыртқа – қабынуға қарсы дәрі ретінде, ванна түрінде – ревматизм, радикулит пен ойық жараларда қолданылады. Шырыны жараны жазу қасиетіне ие [1,40-48,100,123].

Қытайда бұйра түйетікенді стенокардия, енгігу, атеросклероз ауруларында пайдаланады. Одан басқа, гүлшоғырларын жедел респираторлы ауруларды емдеу кезінде қолданады. Бұл өсімдіктің жас бұтақтарын тағамға жеміс ретінде пайдалануға болады. Қазіргі таңда берілген өсімдік негізінде Қазақстан Республикасында дәрілік препараттар тіркелмеген.

1 бөлім бойынша тұжырым

Медицина мен фармацевтикада дәрілік өсімдік шикізатын қолданудың тарихи аспектерін талдау, адамзаттың тіршілік етуінде барлық белгілі сырқаттарды емдеу үшін өсімдіктің үлкен потенциалын пайдаланғанын көрсетті. Қазақстан Республикасында фитотерапия халық емшілігінен сапасы жоғары фитопрепараттарды тонналап шығаруға дейін күрделі кезеңнен өтті. Қазіргі кезде фармацевтикалық тәжірибе, жаңа тиімді дәрілік препараттарды алу үшін дәрілік өсімдік шикізатының (ДӨШ) ассортименті мен санын арттыруды үздіксіз түрде талап етеді. ДӨШ ассортиментін кеңейту, медициналық тәжірибеге халық медицинасының өсімдіктерін, оның ішінде алғашқы кезекте ресми препараттарға жүйелі түрде жақын өсімдіктерді енгізу есебінен мүмкін болады. Осы тұрғыдан *Carduus* туысының түйетікен өсімдігі, әсіресе Қазақстан Республикасының территориясында кеңінен тараған түрі, бұйра түйетікен *Carduus crispus* L. аса қызығушылық тудырады. Бұйра түйетікен қазіргі таңда аз зерттелген, бірақ аурудың кең спектрін емдеу үшін өсімдіктің барлық бөліктерінің халық медицинасында қолданылатыны белгілі. Бұйра түйетікеннің жер бетіндегі бөлігі гепатопротекторлы зат ретінде қолданылады, ал аскорыту мүшелерінің аурулары Қазақстан Республикасы халқының сырқаттану құрылымында 4 орын алып, 6,46% құрайтынын ескерсек, бұл өсімдіктің медициналық және фармацевтикалық тәжірибеге енгізу перспективті болады және 2011-2015 жылдарға «Саламатты Қазақстан» денсаулық сақтауды

дамытудың Мемлекеттік бағдарламасының мақсаты мен міндеттеріне сәйкес келеді.

2 ЗЕРТТЕУ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Жұмыс барысында қойылған тапсырмаларды шешу үшін жалпыға бірдей қабылданған органолептикалық, физико – химиялық, фармакотехнологиялық, микробиологиялық, биологиялық және статистикалық зерттеу әдістерін қолдандық.

2.1 Зерттеу нысандары

Бұйра түйетікен шөбі (АНҚ жобасы) Бұйра түйетікен (*Carduus crispus ssp. incanus* (Klok.) Soo.) – Голарктикалық патшалықтың шығыс бөлігінің бореальды түрі. Далалы, бакша, баулы, шабындық және жайылым жерлерде өсетін рудеральды және сегетальды арам шөп. Анемохор. Өте жақсы бал шығарады. Екі жылдық, полиморфты, жапырақтары, сабақтары тікенді, биіктігі 50-200 см монокарпик. Тамыр жүйесі кіндік тамырлы, алып, бұталы. Негізгі тамыры қалың, конус тәрізді, бұтақталған, 0,5 сантиметрге тереңдеген. Ересек генеративті өсімдіктің базальды бөлігінде негізгі тамырының диаметрі 2-9 мм, албұйыр тамырының қалыңдығы 90-130 мм. [46].

Бұйра түйетікен экстрактысы (АНҚ жобасы) қоймалжың масса, түсі жасылдан сұр түске дейін, өзіне тән иісі бар. Сульфатты күл құрамы – 4,95, ауыр металдар көлемі 0,001% артық емес, қышқылды саны – 80, сабындану саны - 2,14 [40].

Тазартылған су. (ҚР МФ II, 2 т) [11,13].

Сипаттамасы. Иісі мен дәмі жоқ түссіз мөлдір сұйықтық.

pH. 5,0 – ден 7,0 дейін (100 мл суға 0,3 калий хлоридінің қаныққан ерітіндісін қосады және потенциометрмен ерітіндінің pH өлшейді.

Этил спирті (МемСТ 5962-2013) $M_m = 46,07$ Да. Мөлдір, түссіз, қозғалмалы, спиртті иісі мен күйдіргіш дәмі бар ұшатын сұйықтық. Оңай өргенеді, түтінсіз, көкшіл түспен жанады. Сумен, глицеринмен және эфирмен барлық қатынаста араласады. Балқу нүктесі $-114,1$ °C. $\log P$ (октанол-су) = $-0,31$.

Кварцетин –Эмпириялық формуласы: $C_{15}H_{10}O_7$

Молекулалық салмағы: **302.23** г/моль CASNo.: **117-39-5** Химиялық атауы: **Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H- 1-benzopyran-4-one, 3, 3', 4', 5, 6-Pentahydroxyflavone**

Синонимдері: **Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H- 1-benzopyran-4-one, 3, 3', 4', 5, 6- Pentahydroxyflavone.**

Сипаттамасы: **Сары немесе жасыл – сары ұнтақ. Суда ерімейді, этанолдағы ерітіндісі өте ащы болады.**

Кварцетин дигидраттың құрамындағы 95,0 % құрайды (ондай жағдайда 97.0%, 98,0 % кем емес спецификациясы болуы тиіс).

Ылғалдылығы: 12,0% жоғары емес. Микробиологиялық жиілігі: спецификацияға сәйкес микроағзалардың жалпы саны $5 \cdot 10^4$ CFU/g жоғары емес.

Саңырауқұлақтар мен зен 100 CFU/g жоғары емес, Сальмонелла - 10,0 г жоқ, E.Coli 1,0 г өнімде – рұқсат етілмейді, Колиформалар - 0,1 г жоқ.

Өндіруші спецификациясына сәйкес, санитарлы – эпидемиялық бақылауға тиісті тауарларға қойылатын бірыңғай санитарлы – эпидемиологиялық және гигиеналық талаптарға сәйкес. Көрсетілген Фармакопеяларға сәйкес, тест жүргізу уақытында, Еуропалық Фармакопея талаптарына сәйкес.

Картоп крахмалы (МемСТ 7699-78) – ақ түсті, дәмі, иісі жоқ, үлпілдек ұнтақ немесе дұрыс емес пішінді бөлшектер, үйкелеу кезінде онай ұнтақталады. Салқын суда, спиртте және эфирде ерімейді.

Лактоза (lactose, ас лактозасы) (МемСТ Р 54664-2011) - D- галактоза және D - глюкоза қалдықтарынан қалыптастырған дисахарид. Бета - галактозидаза әсерінен моносахаридтер қалыптасуымен сілтіленеді. Лактоза жаңа піскен іркіттен алынады. Ақ немесе ашық-сары, тәтті дәмі бар, өзіне тән иісі бар кристалды ұнтақ.

Микрокристалды целлюлоза (МКЦ) Молекулярлы формуласы: $C_{12}H_{22}O_{11}$, номері EINECS: 232-674-9 Спецификациясы: USP / BP / EP / CP / FCC. Микрокристалды целлюлоза дегеніміз - ақ немесе дерлік ақ түсті, иіссіз және дәмсіз кристалды ұнтақ, кеуекті бөлшектерден тұратын тазаланған, ішінара деполимерленген целлюлоза болып табылады.

Метилцеллюлоза (МЦ) (МемСТ 23120) Химиялық формуласы: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-m}(OCH_3)_m]_x$

Сыртқы түрі: ақ немесе ақ дерлік түсті ұнтақ, иіссіз.

pH: 5,5 -8,0 (1%-дық сулы ерітінді)

Ерігіштігі: МЦ типіне қарай әр түрлі тұтқырлығы бар мөлдір сұйықтық түзіп суық суда ериді. Температура немесе араластыру жылдамдығының ұлғаюы кезінде, тұтқырлығы назар аударлықтай азаяды. Көптеген органикалық еріткіштерге қарағанда, іс жүзінде 50,5°C төмен жылы суда ерімейді.

Еру нүктесі: 290 - 305 °C.

Көптеген белсенді және көмекші заттарға инертті.

Тұздардың табиғатына байланысты жоғары концентрацияларда бөлме температурасында да қабыршақтар пайда болуы мүмкін.

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 Химиялық зерттеу әдістері

Зерттеу нысаны бұйра түйетікеннің құрғақ ұсақталған жер бетіндегі бөлігі. Шикізатты 2014 жылы (Оңтүстік Қазақстан облысында) өсімдіктің жаппай гүлдену кезеңінде дайындаған.

Жұмыс жасау үшін А классты өлшеуіш ыдысты, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына сәйкес келетін, реактивтерді, «AXIS» аналитикалық таразыны, спектрофотометр Evolution 60S, GF₂₅₄ силикагельмен жұқа қабатты пластиналарды қолданылды.

Жұқа қабатты хроматография (2.2.27) [11,13].

Зерттелетін ерітінді. 0,100 г экстрактты 25 мл 96% Р спирт ерітіндісінде ерітеді.

Салыстыру ерітіндісі. 5 мг кверцетин Р және 5 мг рутинді 5 мл 96% спиртке ерітеді.

ЖҚХ старт сызығына силикагель қабатымен жолақ түрінде 20 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстырмалы ерітінді бар. Пластинканы сірке су қышқылы ерітіндісі жүйесінің камерасына салады, мұздай су Р – этилацетат Р (20:20:60). еріткіштер фронты старт сызығынан 10 өткенде, пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіріп, алюминий хлоридінің 5% спиртті ерітіндісімен өндеп, дақтар пайда болғанға дейін 10 мин УК сәулесінде көреді.

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында рутин мен кверцетинге сәйкес келетін, салыстыру ерітіндісі деңгейінде аймақтар байқалады. Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында қосымша аймақтар табылуы мүмкін.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

Негізгі ерітіндісі . 1,00 г ұсақталған шикізат ұнтағына (355) (2.9.12), 1 мл 5 г/л гексаметилентетрамин ерітіндісін Р, 20 мл ацетон Р, 2 мл хлосутекті қышқыл ерітіндісін қосып, сыйымдылығы 100 мл түбі домалақ колбаға салып, араластырады, кері тоңазытқышта қайнатып, 30 мин ішінде колбаға мақта тампоны арқылы сүзеді. Мақта тампонын түбі домалақ колбаға салып қалдықтармен бірге, әрқайсысы 10 мл ацетонмен экстрагирлеп, кері тоңазытқыш арқылы 10 мин жүргізіп, салқындатады. Әрбір сығындыны мақта тампоны арқылы колбаға сүзеді. Салқындатылған іріктірілген ацетон сығындыларын қағаз сүзгі арқылы өлшеуіш колбаға сүзеді. Колбаны шайып, сүзгіні ацетонмен жуа отырып Р, ерітінді көлемін 50,0 мл дейін жеткізеді. Алынған 20,0 мл ерітіндіні бөлгіш воронкаға салып, 20 мл су қосып Р, 15 мл этилацетат Р қоспасымен бірге шайқайды, 2,0 г майда ұсақталған натрий хлориді ұнтағын, кейін әрқайсысы Р 10 мл болатын этилацетаттың үш порциясын қосады. Этилацетатты сығындыларды өлшегіш воронкада біріктіріп, судың 2 порциясымен шаяды 50 мл, құрамында сусыз натрий сульфатының 10 г қабаты бар қағаз сүзгі арқылы колбаға сүзіп, ерітінді көлемін этилацетатпен Р 50,0 мл дейін жеткізеді.

Зерттелетін ерітінді. Негізгі ерітіндінің 10,0 мл алюминий хлоридінің 1 мл реактивін қосып, ерітіндінің көлемін 5% (об/об) мұздай сірке су қышқылының ерітіндісімен 96% этил спиртінде 25,0 мл дейін жеткізеді.

Компенсациялық ерітінді. 10,0 мл негізгі ерітіндіні 5% (об/об) мұздай сірке су қышқылының ерітіндісімен 96% этил спиртінде 25,0 мл көлемге дейін жеткізеді.

Зерттелетін ерітіндінің оптикалық тығыздығын (2.2.25) компенсациялық ерітіндіні пайдалана отырып, 30 мин кейін 425 нм толқын ұзындығында өлшейді [11,23,31,36].

Сульфатты күлді анықтау (ҚР МФ) [11,23,31,36].

Көлемі 1,00 г экстракт мөлшерін алдын ала күйдірген, (температурасы 600°C), эксикаторда салқындатылған, өлшенген фарфор тигельге салып, 1 мл күкірт қышқылымен араластырады Р, *абайлап құм моншасында қышқылдың буы шыққанша қыздырады*. Тигельді муфельді пешке салып, қара бөлшектері кеткенге дейін 600°C температурасында қыздырады. Күйдіру аяқталғаннан кейін тиглиді эксикаторда салқындатып, өлшейді.

Ауыр металлдарды анықтау. (ҚР МФ) [11].

Экстракттар үшін 0,01% (100 ppm) жоғары емес.

Күйдіргеннен кейінгі қалдықты (сульфатты күлді) қыздыра отырып, 615 г/л аммония ацетата Р5 мл ерітіндісінде ерітеді. Алынған ерітіндіні күлсіз сүзгі арқылы 100 мл өлшегіш колбаға сүзеді, 5 мл сумен шайып Р фильтрат көлемін сумен Р 100 мл дейін жеткізеді.

Зерттелетін ерітінді. Алынған ерітіндінің 12 мл ауыр металдар тестіне шыдауы тиіс (әдіс А).

Салыстыру ерітіндісі (эталон). Қорғасынның эталонды ерітіндісінің 10 мл (1 ррт) Р және 2мл зерттелуші ерітіндіні араластырады.

Бос ерітінді. 10 мл су мен 2 мл зерттелуші ерітіндіні араластырады. Әрбіріне 2 мл *буферлі ерітіндіні (рН 3,5) Р* қосып, араластырады. Алынған қоспаны құрамында 1,2 мл *тиоацетамидті реактив бар Р* колбаға құяды, және баяу араластырады. 2 мин кейін ерітінділерді тестілейді.

Жүйенің жарамдылығы: салыстыру ерітіндісінің түсі (эталон) бос ерітіндіге карағанда акшыл – қоңыр түсті болуы тиіс.

Құрғақ қалдықты анықтау (ҚР МФ) [11].

2,00 г экстрактты диаметрі шамамен 50 мм және биіктігі 30 мм түбі домалақ колбаға салады. Су моншасында кептіріп, температурасы 100°C - 105°C 3 сағат көлемінде кептіргіш шкафта кептіреді. Эксикаторда *фосфор (V) оксидімен Р* салқындатып, өлшейді. Нәтижесі салмақты пайыздар көрсеткішімен анықталады.

К. Фишер әдісі бойынша суды анықтау (ҚР МФ) [11].

Суды анықтауға арналған 870 KF Titrino plus "Mettler Toledo" фирмасының титраторы арқылы анықтайды.

Шамамен 20 мл сусыз метанолды титрлеуге арналған ыдысқа салып, *йодкүкіртті реактивпен Р*, титрлейді, амперометриялық титрлеудің соңғы нүктесін анықтайды. Зерттелуші ерітіндінің көрсетілген көлемін титрлеуге арналған ыдысқа салады. Қоспаны 1 мин көлемінде араластырып, қайтадан *йодкүкіртті реактивпен Р, титрлеп, амперометриялық титрлеудің соңғы нүктесін анықтайды.*

Йод күкіртті реактивті Р су бойынша оның титрін анықтағаннан кейін қолданады.

Қышқылды санды анықтау (ҚР МФ 1.0, 2.5.1).

Шамамен 3,00 г экстрактыны 25 мл алдын ала 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде, индикаторы ретінде 0,5 фенолфталеин ерітіндісін қолдана отырып, спирт пен эфирдің бірдей көлемінде ерітеді Р1. Экстракт ерігеннен кейін ерітіндіні 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде 15 с көлемінде жойылмайтын ашық – қызыл түске дейін титрлейді.

Шаю санын анықтау (ҚР МФ 1.0, 2.5.6) [11].

Көлемі 0,5 - 1,0 г экстракт мөлшерін 250 мл түбі домалақ колбаға салады. 25 мл 0,5 М спиртті калий гидроксидінің ерітіндісін және бірнеше шыны шариктерді қосады. Колбаға кері тоңазытқышты қосып, қайнап тұрған су моншасында 30 мин көлемінде қыздырады. 1 мл фенолфталеин ерітіндісін Р1 және ыстық ерітіндіні қосып, 0,5 М хлор сутекті қышқыл ерітіндісімен титрлейді. Параллельді түрде бақылау сынамаларын жүргізеді.

2.2.2 Морфолого – анатомиялық зерттеу әдістері

Спирт – глицерин – су (1:1:1) қоспасында кептірілген, гербариленген Оңтүстік Қазақстанның территориясында вегетация кезеңінде жинаған бұйра түйетікеннің жер бетіндегі бөлігі, шөптің беткей бөлігінен жасалған микропрепараттар, көлденең және ұзындығына кесілген кескіндер. Микро талдауды жалпыға бірдей қабылдаған әдістер бойынша «Item PB - 2610» (ұлғаюы 15x4, 15x10, 15x40, 7x4) микроскопы және бинокулярлы МБС-9 микроскопы көмегімен жүргізеді. Суреттерді Samsung PL50 фотоаппараты көмегімен алып, компьютерде «Adobe Photoshop 7,0» бағдарламасы көмегімен өңдеді.

2.2.3 Фармакологиялық зерттеу әдістері

Жедел токсикалығын анықтау (LD₅₀) бұйра түйетікеннің қою экстрактысының жедел токсикалығын анықтау Т.В. Пастушенконың экспресс – әдісімен қауіпсіздік ақпаратын алу мақсатында жүргізілді [18,20,28].

Бұйра түйетікен экстрактысының жедел токсикалығын екі жануарлар түрінде анықтады: асказан ішіне енгізу арқылы ақ тышқандар мен егеу құйрықтар.

Қабынуға қарсы белсенділігін анықтау әдісі [20,53,56,65,66]. Зерттеулер каррагенин және зимозан инъекциясымен туындаған жедел экссудативті қабыну моделінде, циклооксигеназа мен липооксигеназа жүйесін әсерін бағалау үшін жүргізілді. Зерттеулер сызықты емес салмағы 220-250г аталық - тышқандарға жүргізілді.

Жедел каррагенинді ісік, тышқанның артқы аяғының апоневрозына 0,1мл 1% каррагенин ерітіндісін енгізу арқылы жасалды [2]. Сараптама келесі схема арқылы жүргізілді: сынамалы жануарлар алты сынақ топтарына бөлінді. Бірінші топ жануарларына, флоготропты агентті енгізеуге дейін бір сағат бұрын твинмен стабилизацияланған 10, 25, 50 мг/кг мөлшерінде қою бұйра түйетікен ерітіндісін енгізген. Төртінші және бесінші топ жануаларына салыстыру препараттарын енгізген. Реферанс – препараттарды да сол режимде енгізді. Салыстыру препараттары ретінде эталонды стероиды емес қабынуға қарсы натрий диклофенагы қолданылды (өндіруші ФФ “Здоровье”, Харьков қ, Украина) мөлшері 8 мг/кг және зерттелуші субстанцияның өсімдік аналогы – силибор (өндіруші ФФ “Здоровье”, Харьков қ, Украина) мөлшері 25 мг/кг. Алтыншы бақылау тобының жануарларына - эквивалентті мөлшерде су енгізді. Қабыну процессінің айқындылығын зақымдалған аяқтың көлемі бойынша анықтады, оны механикалық онкометр көмегімен өлшеді [4]. Аяқтарының көлемін сараптамаға дейін және каррагенинді енгізгеннен 3 сағаттан кейін өлшеді – ол кезде қабыну ошағындағы простогландиндер деңгейі максимальды болады (простагландинді фаза).

Қабынуға қарсы белсенділікті келесі формула арқылы есептеді:

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

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

P_d – сынамалы топтағы сау және зақымдалған аяқ көлемінің орташа айырмашылығы.

Зимозанды ісікті тышқандарда 1 мл 2% зимозан суспензиясын субплацентарлы енгізу арқылы жасайды [1].

Сараптама схемасы келесідей құрастырылған: бірінші сараптама тобының жануарларына зимозан суспензиясы инъекциясына дейін бір сағат бұрын 25 мг/кг мөлшерінде бұйра түйетікен қою экстрактысын енгізген. екінші және үшінші сараптама топтарына реферанс – препараттарды енгізген. Төртінші топ – бақылау тобы. Аяқтарының көлемін ісінудің максимальды фазасында – флогогенді енгізгеннен кейінгі 0,5 сағатта өлшеген. Зерттелетін бұйра түйетікен қою экстракт препаратының белсенділігін ісінудің азаюы бойынша есептеп, әдістемелік нұсқаулықтарға сәйкес % көрсеткіште көрсетті. Салыстыру препараттары ретінде кверцетин қолданылды (өндіруші ЖАҚ «Борщаговский химия-фармацевтикалық зауыт», Киев қ, Украина) мөлшері 50мг/кг және силибор (өндірушісі ФФ «Здоровье», Харьков қ, Украина) мөлшері 25мг/кг.

Зақымдалған бауырдың патологиялық үлгісі ретінде көбінесе тетрахлорметанды енгізген кезде пайда болатын бауырдың өткір майлы дистрофиясы жиі қолданылады. Тетрахлорметан интоксикациясы (CCl_4) гепатоциттердің субжасушалы мембраналарының зақымдануының классикалық үлгісі болып саналады. Бұл ксенобиотиктің токсикалық әсері ағзада оның метаболизмі нәтижесінде бос радикалдардың пайда болуына байланысты. Бұл өнімдер липидтердің асқын тотығының индукаторлары болады (ЛАТ), нәтижесінде бауыр жасушаларының мембраналары мен олардың негізгі қызметі бұзылады.

Зерттеулер салмағы 19-25 г ақ тышқандарға жүргізілді. Гепатитті 50 % CCl_4 майлы ерітіндісін 0,1 мл/10 г мөлшерінде пероральды енгізу арқылы туындатты. Твинмен стабилизацияланған 25 мг/кг мөлшеріндегі бұйра түйетікеннің қою экстрактысын гепатотоксинді енгізгенге дейін бір сағат және кейін бір сағатта енгізген. Салыстыру препараты Силиборды да сол режимде енгізген. Сараптама барысында бауырдағы липидтердің асқын тотығының (ЛАТ) көрсеткіштері ескерлді малон диальдегиді (МДА) және диенді конъюгаты (ДК) [66].

2.2.4 Микробиологиялық зерттеу әдістері

Экстракт үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігін [10,11,145] *in vitro* әдісімен агарға диффузия әдісімен анықтады (құдық әдісі), белсенді әсер ететін заттардың агарға диффундирлеу қабілеттілігіне негізделген. Барлық зерттеулер қатаң асептикалық шарттарда, ламинарлы боксты қолдану арқылы жүргізіледі (биологиялық қауіпсіздік кабинеті AC2-4E1 «Esco», Индонезия).

Тест – мәдениеті ретінде Американ типті мәдениетінің коллекциясынан микроағзалар қолданылды (ATCC – American Type Culture Collection): грам оң бактериялар *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, споралы мәдениет *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамм теріс мәдениет *Escherichia coli* ATCC 25922.

Антифунгальды белсенділікті ашытқы тәрізді саңырауқұлақ - *Candida albicans* ATCC 885-653 қатынасында анықтады.

Микробқа қарсы белсенділік көрсеткішіне, тест – микроағзалардың өсуінің тежелу зонасы болды, ол Петри табақшасында агаризирленген қоректендіргіш ортада пайда болған. өсуінің тежелу зонасының диаметрі нақтылығы 1 мм дейін өлшеп, көзге көрінбейтін өсу зонасына бағдарланды.

Зерттеу жүргізу кезінде физиологиялық ерітіндідегі бактериальды микроағзалардың тәуліктік суспензиялары мен екі тәуліктік ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарды пайдаландық. Микробты жүктемесі 1×10^7 колонна түзуші бірліктердің 1 мл қоректендіргіш ортадағы саны (КОЕ/мл).

Горизонтальды жазықтықта орнатылған Петри табақшаларына әрқайсысы 10 мл зақымдалмаған «аш» агарды енгіздік АГВ (бактериальды мәдениетпен жұмыс кезінде жоғарғы қабат үшін ет – пептонды агар (ЕПА) қолданылады, дрожж тәрізді саңырауқұлақтармен жұмыс кезінде - Сабуро агары қолданылады), агардың берілген қабаты қатқаннан кейін бір бірінен бірдей ара қашықтықта стерильді болат цилиндрлерді орнаттық (биіктігі $10,0 \pm 0,1$ мм, сыртқы диаметрі $8,0 \pm 0,1$ мм) және жоғарғы қабатын балқытылған, $45-48$ °С салқындатылған көлемі 15 мл микроағзалары бар агарды құйдық (13,5 мл балқытылған агар және 1,5 мл микробты аспа микроағзалар жүктемесі 1×10^7 КОЕ/мл). Жоғарғы қабатының қатып, салқындағанынан кейін цилиндрлерді стерильді пинцетпен алып, пайда болған ұяшықтарға экстракттар үлгісін (0,25-0,3 мл) толғанша салдық. Паралелльді түрде №1 және №2 үлгідегі ерітінділермен – этил спиртінің 40% және 90% сәйкес зерттеулер жүргіздік. Бактериальды мәдениеттер себілген Петри табақшаларын $32,5 \pm 2,5$ °С температурасында 18-24 күнге, дрожж тәрізді саңырауқұлақтарды $22,5 \pm 2,5$ °С температурасында 48 күнге термостатқа салдық. Микроағзалар өсуінің тежелу аумағының диаметрі зерттелуші үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін сипаттайтыны анықталды.

Экстракт үлгілерінің микробиологиялық жиілігін зерттеу кезінде Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының (ҚР МФ) әдісін қолдандық (1.4, п. 5.1.4 – стерильді емес дәрілік заттардың микробиологиялық тазалығы 171 бет), ол сараптама жүзінде алынған. Статистикалық өңделген нәтижелер негізінде үлгілердің сапалық сипаттамасын объективті бағалауға мүмкіндік береді.

Микробиологиялық жиілігіне, Петри табақшасында екі қабатты себу әдісімен асептикалық шарттарда ламинарлы бокста зерттеу жүргізіледі (биологиялық қауіпсіздік кабинеті АС2-4Е1 «Esco», Индонезия).

Препараттың микробиологиялық ластану деңгейін бағалау келесіден тұрады: аэрофобты мезофильді бактериялардың жалпы санын (ТАМС) және дрожж тәрізді көгеру бактерияларының жалпы санын (ТҮМС) 1 г экстрактта анықтау, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерияларының болмауын анықтау. 1 г сусыз дәрілік заттар үлгісінде, оральды және ректальды қолдану үшін аэробты микроағзалардың рұқсат етілген жалпы саны (ТАМС) – 10^3 КОЕ көп емес (колона түзетін бірліктер);

ашытқы тәрізді және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны (ТҮМС) – 10^2 КОЕ көп емес.

Тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы санын анықтайтын әдістердің жарамдылығын тексеру үшін, тест – штамдар ретінде Американ мәдениет коллекциясының келесі микроағзаларын пайдаланды: (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 қоректену орталарын қолданды: соя –казеин агары (тірі бактериалар санын анықтау үшін), Сабуро-декстрозды агар (саңырауқұлақтар санын анықтау үшін), соя –казеин сорпасы (белгілі микроағзалар түрін анықтаудағы алдын ала инкубациялау үшін), манитті-тұзды агар (*Staphylococcus aureus* бактерияларын идентификациялау үшін), цетримидті агар (*Pseudomonas aeruginosa* идентификациялау үшін), Мак-Конки агары (*Escherichia coli* бактерияларын анықтау үшін).

2.2.5 Фармако – технологиялық зерттеу әдістері

Ұнтақ бөлшектерінің пішіні мен өлшемін МБИ-15 (ұлғаюы 200) микроскопы көмегімен анықтайды, бұл ҚР МФ әдісі бойынша бөлшектердің орташа сызықты өлшемін, пішіні мен бетін сипаттауға мүмкіндік береді [14]. 10 мг ұнтақты 10 мл суда суспензиялайды. Гомогенді суспензия көлемін өлшеуіш табақшаға салып, микроскоп арқылы көреді. Орташа сызықты өлшемін 500 бөлшектен кем емес бөлшектерді өлшеу арқылы анықтайды. Фракциялық құрамы, немесе ірілігі бойынша бөлшектердің таралуы сусымалдылыққа, массаның тұрақтылығына, мөлшерлеу нақтылығына, таблеткалар мен гранулалардың - сапалық көрсеткіштеріне - сыртқы түріне, ыдырауына, беріктігіне және басқаларына байланысты болады. Ыңғайлы және тез әдістердің бірі сүзу анализі. Бұл анализдің техникасы, зерттелетін 100 г ұнтақты сүзгілер жиынтығынан елейді (№ 125, 250, 500, 1000, 1400). материал аспасын ең үлкен елекке салып (жоғарғы) барлық жиынтықты 5 минут көлемінде сілکیدі (секундомер бақылауымен). Содан кейін електі кезегімен шешіп, әрбір електегі материал қалдығын өлшейді [14].

Ұнтақ немесе грануланьң фракциялық құрамын келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{A \cdot 100}{B}, \quad (2.3)$$

онда А – үлгі массасы, г;

В – сәйкес фракция ұнтағы немесе грануласының массасы, г.

Ұнтақтың немесе грануланьң кептіру мен ылғалдылық кезіндегі салмағын жоғалту ҚР МФ [11,13] стандартты әдісі бойынша келесі формула арқылы есептейді:

$$X = \frac{P_o - P}{P_o} * 100 \quad (2.4)$$

онда: X – үлгі ылғалдылығы, %,

P_0 – сынауға дейінгі үлгі массасы, г,

P – тұрақты массаға дейінгі кептіргеннен кейінгі үлгі массасы, г

Көлемдік тығыздығы Зерттеу сілкуге дейінгі берілген шарттарда көлемдік тығыздығын, материалдың сілку қабілетін, және де сілкуден кейінгі көлемдік тығыздығын анықтауға мүмкіндік береді. Көлемдік тығыздығын, анықтауды Мариуполь техникалық құрылғы зауытында жасалған 545-АК-3 үлгілі приборда жасайды. 50 г ұнтақ немесе гранулананы нақтылығы 0,001 г дейін өлшеп, сыйымдылығы 250 мл (бөлшектігі - 2 мл) цилиндрге салады, приборға бекітілген және V_0 сілкуге дейін көлемдік тығыздығын бекітеміз. 10, 500, 1250 цилиндрді жасап, V_{10} , V_{500} , V_{1250} жақын белгіге дейін бекітеміз. Егер V_{500} және V_{1250} айырмашылығы 2 мл асса, тағы да 1250 цилиндр салады. Көлемдік тығыздықты сілкуге дейін келесі формула арқылы анықтайды [11].

$$P_H = m/V_0 \quad (2.5)$$

онда: P_H – сілкуге дейінгі көлемдік тығыздығы г/мл,
 m – үлгі салмағы, г,

V_0 – отырғаннан кейінгі үлгі көлемі, мл.

5 қайталанбалы өлшеу жүргізіп, келесі соңғы нәтижеге қол жеткізіледі:

$$P_H = \Sigma P_H / n \quad (2.6)$$

онда, n – қайталанбалы сынама саны ($n=5$).

Сілкуден кейінгі көлемдік тығыздығын келесі формула арқылы есептейді [11,13]:

$$P_H^{\max} = m/V_{1250} \quad (2.7)$$

Онда P_H^{\max} – сілку ден кейінгі көлемдік тығыздығы, г/мл;

m – үлгі массасы, г.

V_{1250} – сілку ден кейінгі ұнтақ немесе гранулананың көлемі, мл;

Сусымалдылық Мариуполь технологиялық қондырғылар зауытында дайындалған воронка әдісімен ВП-12А приборында анықтадық. Ол үшін нақтылығы 30 г, ұнтақ немесе гранулананың 0, 25г аспасын өлшейді. Ары қарай конус тәрізді воронкадан қақпағын ашып, төменгі тесігін бөгетпен жабады. Содан кейін қосымша толықтырғышсыз үлгі аспасын воронкаға салады. Бір мезетте вирбоқондырғы мен секундомерді қосады. Тұрақты нәтижені алу үшін 20 с сілкуден кейін ұнтақтың ағымын бақылайды. Жұмыстың аяқталуы бойынша приборды өшіреді. Сусымалдылықты келесі формула арқылы есептейді:

$$K_c = \frac{m}{t - 20} \quad (2.8)$$

онда: K_c – себу коэффициенті, г/с,

m - аспа салмағы, г,

t - себу уақыты, с,

20 - сілку уақыты, с.

Табиғи кесінді бұрышы себілетін материалдар сусымалдылық жылдамдығының тура емес көлемі. Бұрышын ВП-12 А приборы көмегімен анықтайды. Төменгі тесігі жабылған воронкаға 30 г мөлшерді салады (нақтылығы 0,01 г). Содан кейін приборды қосып, бөгетті ашады. Ұнтақ ағып болғаннан соң, приборды өшіріп, бұрыш өлшейтінді шкаласы бойынша табиғи кескінін өлшеу үшін жақындатады. Сусымалдылығы жақсы материалдар үшін - 25° тен 35° дейінгі бұрыш жақсы, байланысты материалдар үшін 60-70°. Неғұрлым табиғи кескін бұрышы аз болса, соғұрлым себілетін материал болады. Қайталанбалы 5 сынақ нәтижесі бойынша табиғи кескінің орташа көрсеткішін есептедік [11,71].

Гранулаларды кептіру процессін зерттеу. Гранулятты кептірудің оптимальды температуралық режимін анықтау үшін минутына 2,5°С температуралық режимде Q-1500 деривитаграфта термографиялық зерттеу жүргізілді. Температуралық интервал 20°С - 80°С құрайды.

Гранулалар аспасын 200±50 мг торсионды таразыға салады. Қыздыруды қосып, температураны біркелкі көтеру кезінде ылғалдылықты жоғалту зерттеуін жүргізеді.

Ысқылауға беріктігі. Грануляттың ысқылауға беріктігін анықтауды, Мариуполь технологиялық құндырғылар зауытында жасалған, Фриабилятор 545-АК-8, көмегімен жүргіздік. Осы мақсатта 10 г грануланы нақтылығы 0,001 г дейін Фриабиляторға салып, қондырғыны қосады. Барабаны 5 минут айналғаннан кейін (шамамен 25 айн/мин) гранулаларды шығарып, шаңсыздандырып, өлшедік. Гранулалардың ысқылауға беріктігін келесі формуламен есептейді: [11,71]:

$$\Pi = \frac{P_{\Pi} - P_{к}}{P_{\Pi}} \cdot 100, \quad (2.9)$$

онда P_{Π} –тозуға дейінгі гранулла салмағы, г

$P_{к}$ - тозудан кейінгі гранула салмағы, г.

Ыдырағыштығы Ыдырағыштығын «серіппелі себет» зертханалық приборында, 0,5 г гранулар мөлшерін, тесіктерінің өлшемі 0,50 мм сүзгішті пайдалана отырып, жүргізеді. Гранулалардың ыдырағыштығын анықтауды ҚР МФ талаптарына сәйкес жүргізеді [11]. Әрбір себеттің 6 түтігінің әрқайсысына гранулла мөлшерін салып, сұйықтығы бар себетке салады (0,1 М тұз қышқылының ерітіндісі). Қондырғыны қосып, белгілі уақыттан кейін себетті шығарып, грануланың ыдырағыштығын анықтайды.

Грануланың сыртқы көрінісін бағалауды визуальды түрде жүргізеді [11,13].

3 БҰЙРА ТҮЙЕТІКЕН ШӨБІН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Синтетикалық дәрілік заттар жасау аясындағы үлкен табыстарға карамастан, қазіргі кезде дәрілік өсімдік шикізаты негізінде тиімді және жағымсыз әсері аз дәрілік заттарды жасау мен денсаулық сақтау тәжірибесіне енгізуге назар аударылуда. Шикізат базасын кеңейту мен тиімді оригиналды препараттарды жасау үшін, дәрілік өсімдіктердің жаңа шикізат көздерін іздеу мен табиғи биологиялық белсенді заттарды зерттеу шеңберін нығайту қажет. Қазақстан Республикасында өсетін бұйра түйетікен, қабынуға қарсы және гепатопротекторлы белсенділікке ие препараттарды алудың перспективті көзіне жатады.

Өсімдікті кешенді пайдалануды, жеткілікті шикізат базасының болуын, халық медицинасында кеңінен қолданылуын ескере отырып, бұйра түйетікен шөбін фармакогностикалық зерттеу өзекті мәселелердің бірі болып саналады.

Оған қоса, бұйра түйетікеннің морфологиясы, анатомиясы, химиялық құрамы мен биологиялық қасиеттері қазіргі таңда толығымен зерттелмеген.

Берілген тарауда ғылыми зертеудегі міндеттердің бірі деп келесі жұмыстар жүргізілген, бұйра түйетікен шөбінің сыртқы белгілерін зерттеу мен микроскопиясының нәтижелері, шикізат өзі екендігін анықтайтын, диагностикалық белгілері, ББЗ сандық және сапалық құрамын анықтау нәтижелері, бұйра түйетікен шөбінің стандарттау нәтижелері келтірілген.

3.1 Бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізатын морфологиялық талдауы

Жалпы мәліметтер. Бұйра түйетікен (*Carduus crispus* ssp. *incanus*) (Klok.) Soo.) – Голарктикалық патшалықтың шығыс бөлігінің бореальды түрі.

Даланы, бақшаны, бауды, шабынды және жайылым жерлерде өсетін, рудеральды және сегетальды арам шөп. Анемохор. Өте жақсы бал шығарады.

Екі жылдық, полиморфты, жапырақтары, сабақтары тікенді, биіктігі 50-200 см монокарпик. Тамыр жүйесі кіндік тамырлы, мықты, бұталы. Басты тамыры қалың, конус тәрізді, бұтақталған, 0,5 метрге тереңдеген. Ересек генеративті өсімдіктің базальды бөлігінде басты тамырдың диаметрі 2-9 мм, ал шеткі тамыр қалыңдығы 90-130 мм.

Бұйра түйетікен ДӨШ морфологиялық талдауы. Сабағы (сурет 3.1) тік, жоғары жағы бұтақталған, биіктігі 50-200 см және қалыңдығы 2,5 см, бозғылт өрмектенген қошқыл – жасыл түсті, домалақтанған, көптеген жіңішке қырлы, тар етті қанатшалары, тікенектері мен төменге қараған ұзын түктері бар. Шеткі сабақтары қиғаш жоғарыға бағытталған, тікенді қанатшалы, ортаңғы немесе жоғарғы зонасында бұтақталған. Әрбір монокарпты сабағы қысқа, тамыржапырақты болып дамиды. Екінші жылында тамыржапырақтың жоғарғы бүршігінен ортотропты, қатты бұтақталғын негізінде ұзын сабағы мен жапырақтар тамыржапырағы бар гүлшоғырлар шығады. Гүлдену кезінде және гүлденуден кейін тамыржапырақтық жапырақтары өледі.

Жапырақтары (сурет 1) тікенді, жоғарғы жағы жасыл түсті, төменгі жағы сұр түкті. Жүйкеленуі қауырсынды, негізгі жүйкесі жапырақтың төменгі жағында анық білінеді. Жапырақтарының пішіні, олардың кескіні мен өлшемі онтогенез процессінде және экологиялық шарттар әсерінен өзгереді. Тамыр маңындағы тамыржапырақ жапырақтарының ұзындығы 20 см және ені 10-15 см, сағағы қанатшалы, ұзындығы 10-12 см дейін. Кей кезде тамыржапырақтық жапырақтары сабақты жапырақтарға қарағанда азырақ төменге қараған, қауырсынды – кескінді немесе соңғы бөлігі ірі қауырсынды – бөлінген. Шеттерінде және жапырақтардың жоғарғы бөлігінде қаттылығы әртүрлі тікенектер орналасқан. Сабақты жапырақтары (сурет 1) кезекті орналасқан. Ортаңғы және жоғарғы формация жапырақтары – төменге қараған, біртіндеп кішірейген, созылыңқы – жұмыртқа тәрізді немесе ланцетті, ірі соңғы салалы, шеттері кірпікшелі – тікенді, жүйкелері анық, жоғарғы жағы – қошқыл – жасыл, жалаңаш, бұдырлы – ұсақтүкті немесе таралған түкті, төменгі жағы - сұр немесе киіз-өрмекті түктенуден ақшыл түсті болып келеді. Төменгі формация жапырақтары ерте түседі, біркелкі емес толқынды – ойықты – тісшелі немесе үшбұрышты – жұмыртқа тәрізді салалы жапырақтар; шеттерінде кірпікшелі әлсіз тікендері бар. Пластинкасы бүтін болуы мүмкін, шеттері біркелкі емес араланған, тікенді түсшелі немесе сары өткір тікендері бар бір – бірінен алшақ орналасқан үш немесе бессалалы біркелкі емес (ойықты, лопастты, бөлектенген немесе кескінделген) кескінделген болуы мүмкін. Соңғы саласы ұзынырақ, ланцетті, терең емес ойықты.



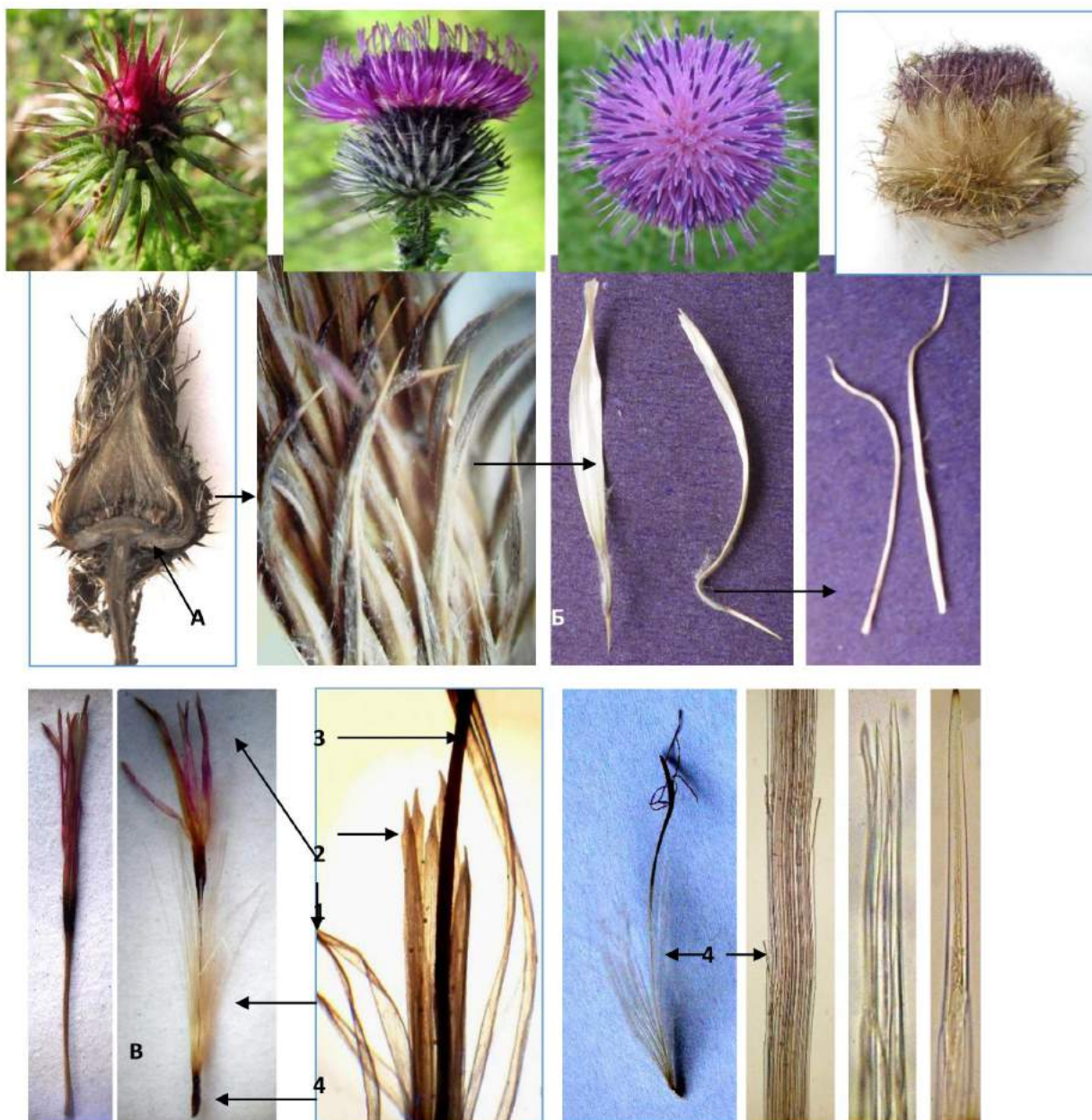
Сурет 3.1 - Жер бетіндегі вегетативті мүшелерінің морфологиялық ерекшеліктері

Жалпы күрделі гүлшоғыры – себеттердің фрондоздық сыпырғысы. Гүлсағағы қысқа, себеттерде тар – канатшалы, тікенді. Себеттері (сурет 2) тіке тұратын, әртүрлі көлемді 2-5 - тен өркен басында жинақталған, немесе 1-2 – ден жапырақ қойынында орналасқан. Себеттерінде жалпы қаптамасы бар немесе жоқ, көп гүлді, жұмыртқа тәрізді, коңырау тәрізді немесе жалпақ шар пішінді ұзындығы 1,5-2 см, ені 0,4-1 см. Жалпы орны етті, жалпақ немесе әлсіз шығыңқы, ұяшықты емес талшықтармен көмкерілген. Қаптамасы көбінесе жалпақ жұмыртқа тәрізді, табакша тәрізді немесе қысқа – цилиндрлі гүлдерінен диаметрінде 10-15 мм қысқа.

Қаптама жапырақшалары (сурет 3.2.А) шөпті, шеттерінде кең жолақтары жоқ, жабынды сияқты орналасқан. Жас себеттерінде жапырақтары тіке тұрған, жалаңаш, ортаңғы тамыры жақсы байқалады, негізі кеңейтілген, әлсіз артқа бағытталған, қысқа тікенге жиналған. Гүлдеу кезінде сыртқы жапырақтары қатты шошайған немесе горизонтальды бағытта тіке тұрады, жоғарғы жағында қалың тікені бар. қаптаманың ішкі жапырақтары әлсіз боялған, шашыраңқы – өрмектелген, жоғарғы жағы майысқан өткір және үш жүйкесі бар. Ішкі және сыртқы барлық жапырақтарының жоғарғы бөлігі әлсіз байқалатын, жабысынқы түктермен көмкерілген.

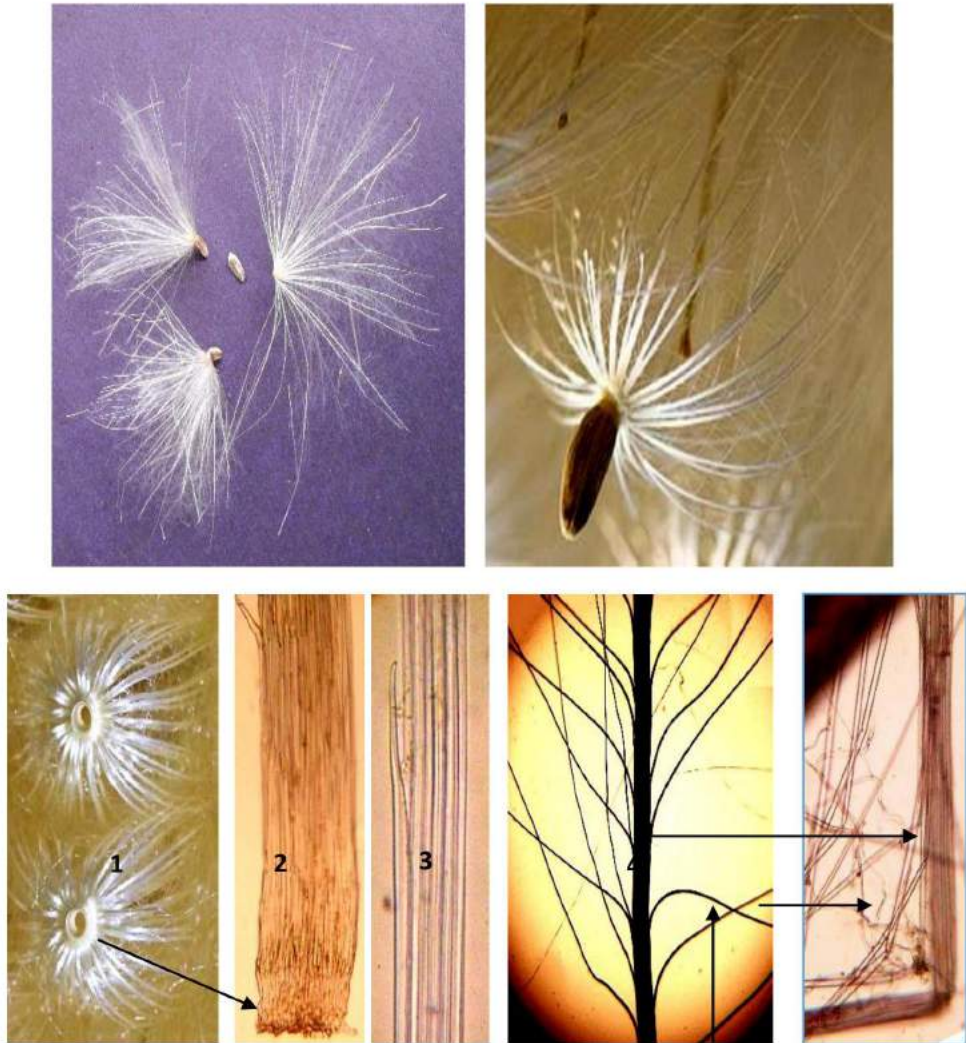
Гүлдері (сурет 3.2.В) майда, екі жынысты, көбінесе барлығы фертильді. Тәжі тар – түтікшелі, ақшыл немесе қошқыл – қызыл, жоғарғы жағы біркелкі емес 5 тар сызықты сегменттерге кескінделген. Шеткі гүлдерінде тәж түтікшесі майысқан. Табакшасы тәжінен қысқа (8-11 мм ұзындығы), ақшыл қауырсынды талшықтардың бірнеше қатарына дейін редуцирленген, негізінде сақинаға дәнекерленген. Аталық жіпшелері талшықты, тозаң қаптары ірі, жатыны кішкентай.

Тұқымшалары (сурет 3.3) өте майда (2,8-4 мм ұзындығы және 1-1,2 мм ені), созыңқы – эллипс тәрізді, шеттерінен қысыңқы, жалаңаш немесе тегіс, сұр түсті немесе қоңыр түсті кара сызықты және әлсіз көлденең жолақтары бар. Айдаршасы отырыңқы, табакшаның сынғыш талшықтарынан негізінде сақинаға дәнекерленген, оңай бүтіндей түсіп калады. Айдарша талшықтары (сурет 3.3) өте ұзын, жіңішке, өткірленген жасушалар шоғырынан тұрады. Олар өткір ұштарының арқасында ұзын жіпшелерге жинақталған. Тұқымшалары жетілген кезде талшықтары шоғырдың сыртқы жасушалар бөлігінің арқасында «жайылады».



1 – тәж сегменттері, 2 – аталық тозанқабы , 3 – аталық бағаны

Сурет 3.2 - Дамудың әртүрлі кезеңіндегі себеттер мен олардың құрамдас бөліктері: жалпы орны (А), қаптама жапырақтары (Б), гүлдері (В) мен олардың бөліктері



1 – тұқымнан бөлінген айдаршалар, 2 – шоқты түк негізі, 3 – түктің ортаңғы бөлігі, 4 – шоқты түктен бұтақтанған жіпшелер

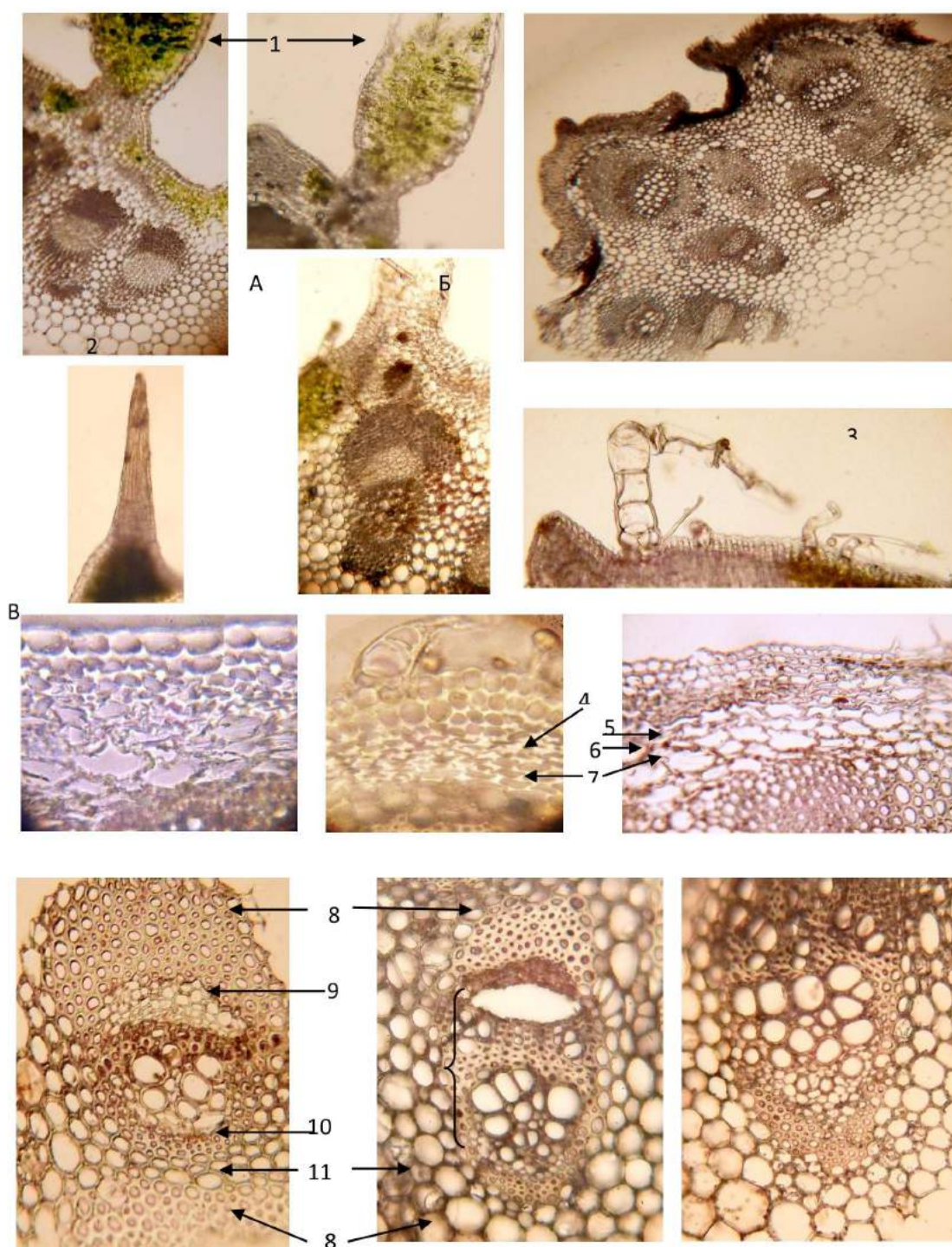
Сурет 3.3 - Түкті айдаршасы бар гүл тұқымшалар және түктерінің әртүрлі бөліктері

3.2 Бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізатының микроскопиялық талдауы

Сабағы (сурет 3.4). Жоғарғы және ортаңғы бөліктерінің көлденең кескінінде өткірленген шығыңқы жерлерінде тікенектері бар қанатшалар көрінеді. Олардың құрылысы изолатерральды мезофилиі бар шеттері тең жапыраққа ұқсас келеді. Сабақтың төменгі жағының кескіні домалақ, көптеген қабырғалары мен жолақтары бар, сирек тікенекті. Эпидермальды талшықтары (сурет 3.4., 3.3., 6) қамшы тәрізді, өсімдік барлық бөліктеріне тән: 3-8 жасушалы өте ұзын және жіңішке жоғарғы жасушасымен, және 3-7 цилиндр пішінді төменгі жасушасымен. Көлденең әжімдер аясындағы біріншілік қабығы ені мен хлоренхимасының жоқтығымен ерекшеленеді. Гүлсағағының қабығы (сурет 3.4.В) жас сабақтарында төменгі бөліктеріне қарағанда кеңірек,

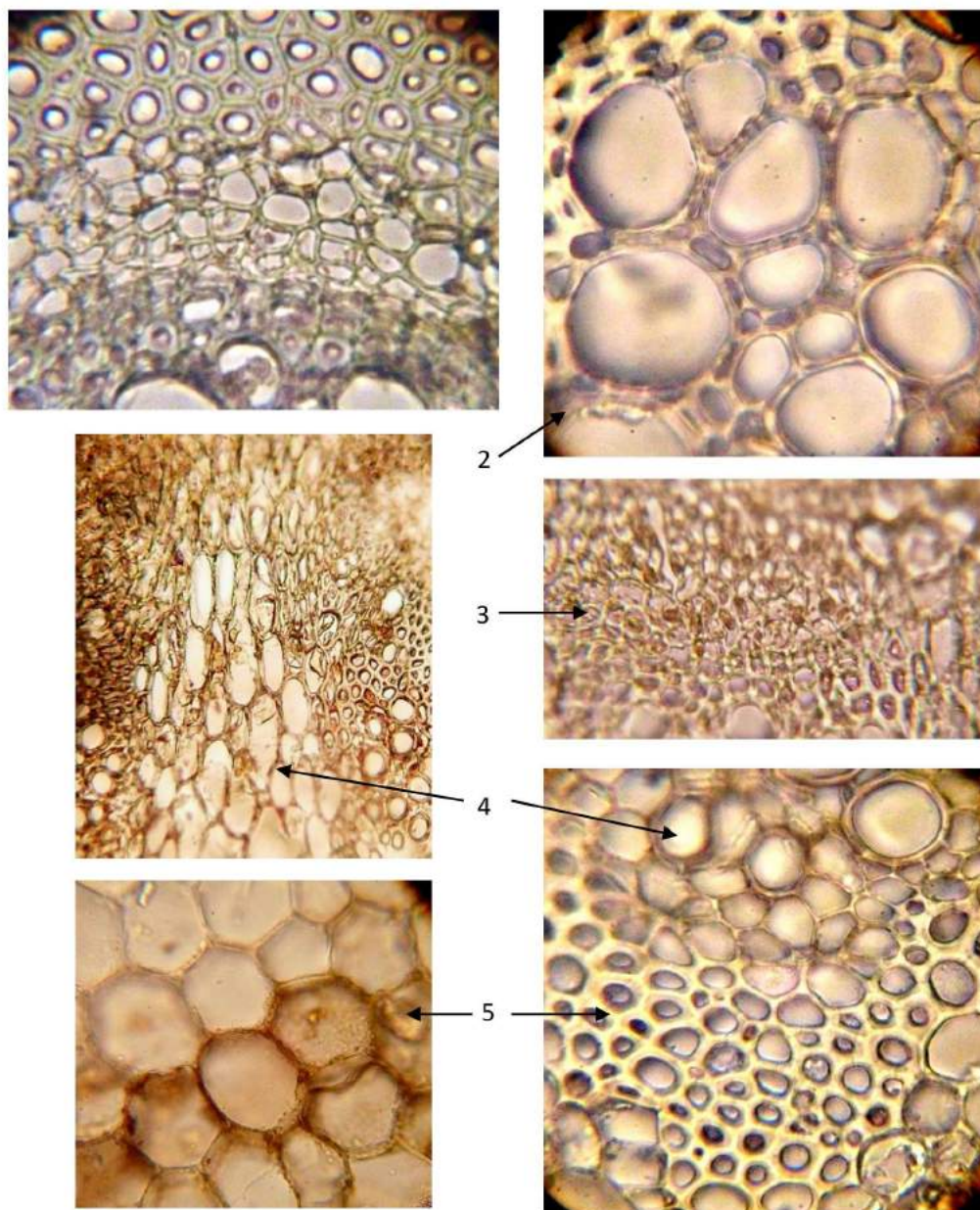
бұрышты колленхима, хлоренхима, қордағы паренхима мен эндодерманың бірнеше қабаты түрінде көрсетілген. Сабағы ескірген сайын, қабақты бөлігінің көлемі азаяды, колленхимасы түсіп, хлоренхима жойылады, негізгі тінін 2-3 қабатты ірі иірілген қабырғалы жасушалардан тұрады. Шоқтардың перициклдық склеренхимасымен шекараласқан эндодерма анық көрсетілген. Орталық цилиндрдің анатомиялық құрылысы шоқты түрден ауыспалы түрге дейін болады. Сабақтың ортаңғы және төменгі бөлігі құрылысының ерешелігі оның қабырғалығымен байланысты және ашық коллатеральды шоғырлары тамырлы – түтікті ретті емес орналасқан, бір – бірінен өлшеммен, ориентациясымен және гистологиялық құрамымен ерекшеленеді. Бір – бірінің астында орналасқан шоғырлар жиі бірлеседі (сурет 3.4.Б), жақын орналасқан негізгі және қосымша шоғырлар бірігеді. Шоқтарда қалыңдатылған қуысты қабықтары бар көпқатарлы склеренхима жақсы дамыған. Шоқтардың айналасындағы паренхимада құрамы қара идиобласттар байқалады. Жұқа қабатты алып келетін флоэма жас шоқтарда 4-6 немесе көптеген тар, жолаушы – жасушасы мен паренхимасы бар торлы түтікшелерден тұрады.

Ескірген сабақтардағы флоэма ыдырап, қуыс қалдырады немесе мүлдем түзілмейді. Шоқтар құрамында механикалық тін мен ксилема элементтері көптеп кездеседі (сурет 4.11.,5). Склеренхимамен бірге жүретін біріншілік ксилема, тар, серіппе тәрізді тамырлар мен паренхимадан тұрады. Екіншілік ксилеманы кең қуысты тамырлар құрайды. Оның флоэмамен шекарасында камбий жиі сүректі талшықтардың бірнеше қабатын түзеді. Өзекті шоқтар воронка тәрізді сабақтың жас бөлігінде және ескі түрлерінде болмайды. Өзектің паренхимасы перимедулярлы зонада аздап қабықтармен қалыңдатылған, ал орталық бөлігінде – борпылдақ, жұқа қабатты болып келеді.



А – гүлшоғырлары, Б – сабақтың ортаңғы бөлігі, В – біріншілік қабат фрагменті, Г – алып келетін шоғырлар; 1 – қанат тәрізді өсінді , 2 – қанат тәрізді өсіндінің шетіндегі тікенекті эмергенец , 3 – көпжасушалы эпидерма талшықтары, 4 – колленхима, 5 – хлоренхима, 6 – қордағы паренхима, 7 – эндодерма, 8 – склеренхима, 9 – жұқа қабатты флоэма, 10 – камбий, 11 – ксилема

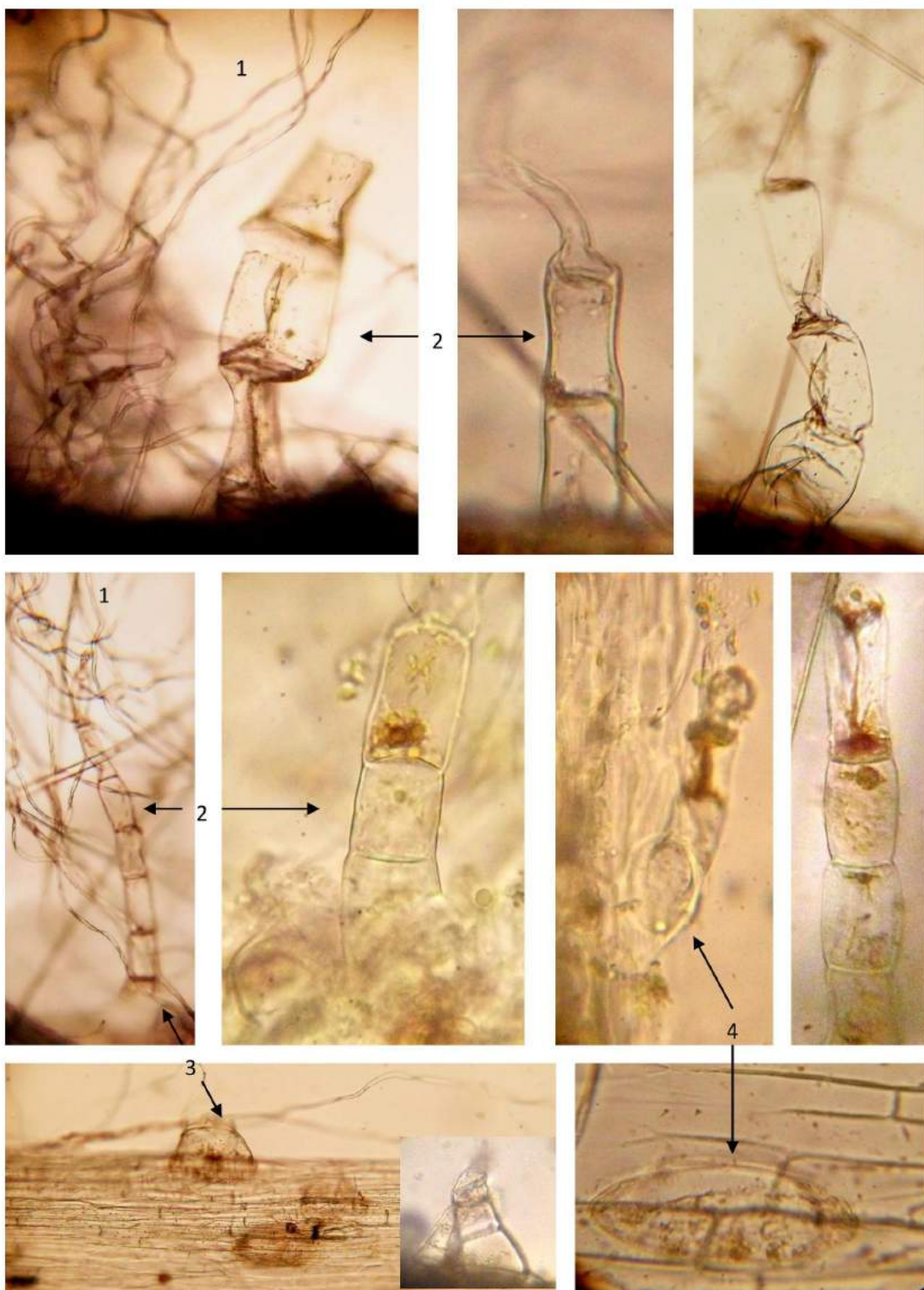
Сурет 3.4 - Әртүрлі формация мен сабақтары бөлігінің көлденең кескіні



1 – қалың және жұқа қабатты флоэма, 2 – екіншілік ксилема, 3 – камбий, 4 – біріншілік ксилема, 5 – шоқ аралық сәулелер паренхимасы, 6 – склеренхима және өзек 7 – өзектік паренхима

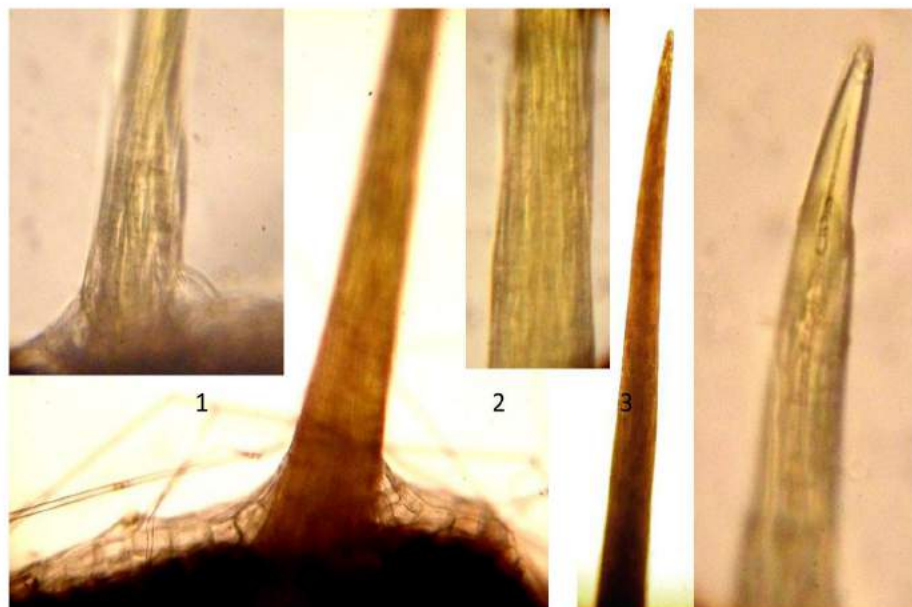
Сурет 3.5 - Орталық цилиндр көлденең кескінің фрагменттері

Жапырағы (сурет 3.6-3.9). Жапырақ бетінің препараттарында көлденең кескінде, жоғарғы бөлігі төменге түспеген, ал төменгі бөлігі – түксіз, жіңішке, ұзын, шатасқан түктер көрінеді. Жапырақ тақтасының – тікенекті эмергенцтары бар.



1 – жінішке, шатасқан соңғы жасушалар, 2 – төменгі тірі жасушалар,
 2 – базальды жасуша, 4 – түктер бекітілген орындағы белдемше

Сурет 3.6 - Жапырақты жаюатын талшықтар фрагменттері

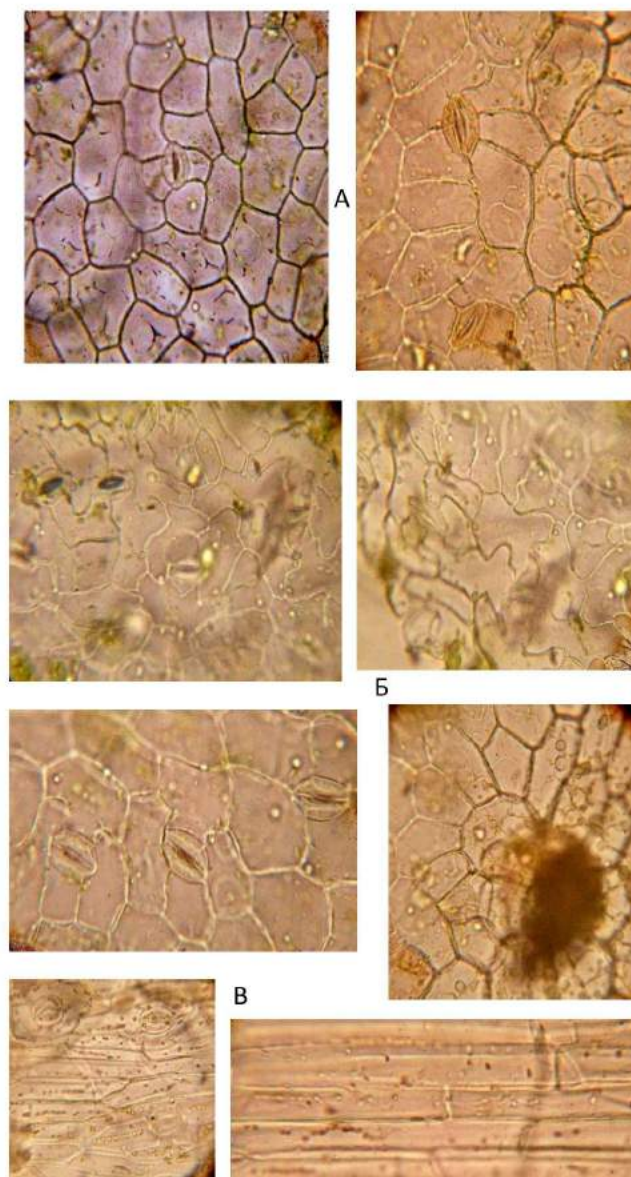


1 – негізі, 2 – ортаңғы бөлігі, 3 – жоғарғы бөлігі

Сурет 3.7 - Жапырақтың тікенді эмергенцтер фрагменттері

Қарапайым көмкеретін талшықтары жұқа қабырғалы, 3-8 жасушалы қамшы тәрізді: жоғарғы жасушасы өлі, өте ұзын, жұқа, иірілген, төменгісі цилиндр тәрізді, әлсіз ұзартылған, протопласты ұзақ сақталады, қабықтары жұқа, төменге түсіп, бір – біріне айқасып кетеді. Олардың астында, тамыржапырақпен көмкерілген, күмбез тәрізді шығыңқы, ірі базальды тіке жасушасы бар (сурет 3.6, 8). Талшық сынған кезде базальды жасуша овальды белдемше қалдырады. Тікенді эмергенцтер (сурет 3.7) конус тәрізді, өткір, көлемі мен алыптылығы әртүрлі. Кең субэпидермальды орыннан және өткір конусты денеден тұрады. Жасуша қабырғалары қалың, ағаштанған, қуысы жоқ. Негізінде орналасқан тікендері кең, көптеген біріккен жасушалардан құралған, жоғары жағында жасушалар саны азайып, ең төбесінде 3-1 жасушадан тұрады.

Мезофилдің үстіндегі жоғарғы эпидерманы (сурет 3.8.А) жұқа тіке немесе аздап иілген қабатты изодиаметриялық жасушалар құрайды. 4-6 эпидермальды жасушалармен көмкерілген, аномоцитті лептестіктер сирек кездеседі. А боксиальды жағының эпидермасы (сурет 3.8.Б) жоғарғысынан аздап ерекшеленеді: жасушаларының өлшемі аз, ирелендеген шеткі қабырғалары бар, лептестіктері жиі кездеседі.

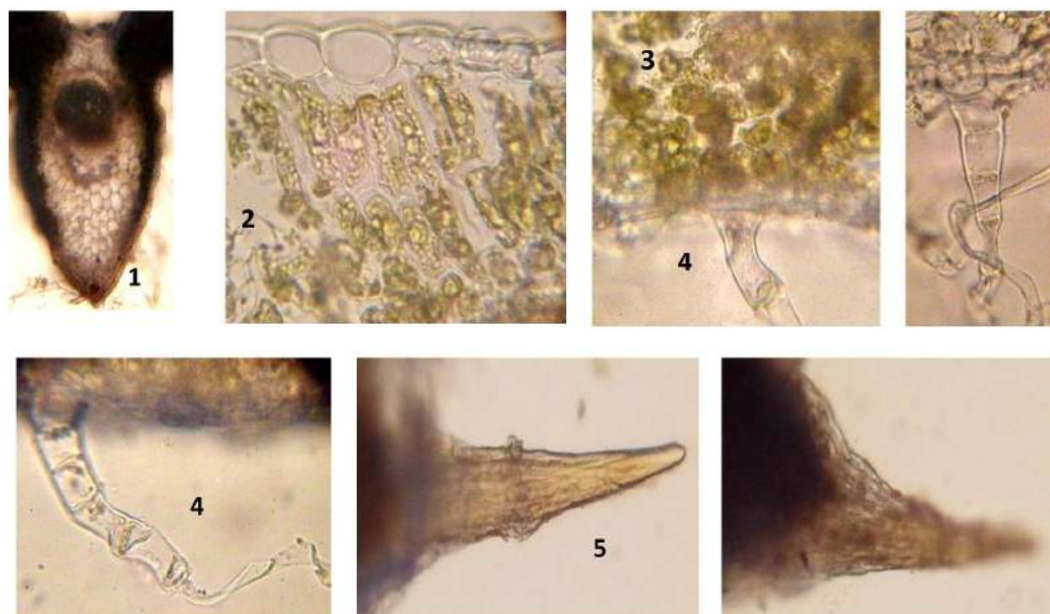


Сурет 3.8 - Жапырақ эпидермасы жоғарғы (А), төменгі (Б) және тамыр үсті (В)

Жүйке үсті жасушалары (сурет 3.8.В) тар, ұзартылған. Орталық жүйкесі (сурет 3.9) абаксиальды бетінде шығыңқы адаксиальдыға қарағанда бірнеше тереңдетілген. Негізгі тіні ірі жұқа қабатты түссіз жасушалармен және эпидерма үстіндегі бірнеше қабат хлоренхимамен көрсетілген. Бұрышты колленхима шоғы үстінде және жүйкенің сына тәрізді қуысында пайда болады. Өткізгіш жүйе 2-3 кішігірім шоқтардан немесе ұсақтарының бірігуінен пайда болған ірі бір шоқтан дамиды. Ксилема үстінде және флоема астында бірнеше склеренхима талшықтары бар және құрамы қара секреторлы жасушалар орналасқан.

Жапырақты тақтасының анатомиялық құрылысы (сурет 3.9) дорсовентральды амфистоматикалық. Бағаналы мезофилл бір – немесе екі

кабатты, кеуекті, көпкабатты, борпылдақ. Жапырақ тақтасының жиі тікенді эмергенцтер орналасқан.



1 – орталық жүйке, 2 – жоғарғы эпидерма үстілік бағаналы мезофилл, 3 – талшықты төменгі эпидерма астылық кеуекті мезофилл, 4 – төменгі эпидерма талшықтары, 5 – тікенді эмергенцтер

Сурет 3.9 - Жапырақ тақтасының көлденең кесіндісінің фрагменттері

Сонымен жүргізілген зерттеулер негізінде келесі диагностикалық белгілер анықталды:

1.Сабақтың, жапырақ пен себет бөліктерінің микроскопиялық диагностикалық белгілерінің жиынтығы анықталды:

-көп жасушалы қамшы тәрізді, ұзын, жұқа, иірілген жасушалы талшықтардың болуы, жапырақтың төменгі беткейіне киізді түктердің болуы, түк негізінде – ірі базальды жасуша, күмбез тәрізді, көптеген тіке жасушалардан құралған тамыржапырақпен көмкерілген;

- сабақтарының қанатшаларында, жапырақтары мен қаптамасының жапырақшаларында тікен тәрізді эмергенцтердің болуы;

- сабақтың әртүрлі формациясының шоқты және ауыспалы анатомиялық құрылысы;

- белгілі тәртібі мен ориентациясы жоқ, ескі сабақтардың өткізгіш шоқтарының екі немесе үш сакинамен орналасуы;

- өткізгіш шоқтарда ірі склеренхималы және құрамы қара секреторлы жасушалардың болуы;

- жапырақты пластинаның дорсовентральды амфистоматикалық құрылысы;

2. Себеттер, гүлдер мен тұқымдарының морфологиялық және микроскопиялық айырмашылық белгілері анықталды:

- себеттің жалпы орны етті, тегіс немесе әлсіз шығынқы, тішелермен көмкерілген;

- шеттері кең қайтарылмаған, жапырақтары мен жоғарғы жағы қысқа, батыңқы түктермен;

- аталық жіптері түкті;

- тұқым айдаршы отырыңқы, негізінде сақинаға біріккен, талқыштары ұзын, жұқа, өткірленген жасушалардан тұрады, өзінің сына тәрізді ұзын жіптерімен байланысқан.

3. Алынған деректер перспективті дәрілік өсімдік шикізаты – бұйра түйетікен шөбінің идентификациясы үшін қолданылуы мүмкін.

3.3 Бұйра түйетікен шөбінің химиялық құрамын зерттеу

Өсімдікте үнемі биохимиялық процесстер жүреді, сондықтан, оның химиялық құрамы үнемі өзгеріп тұрады. Осы себептен, ДӨШ негізінде фармацевтикалық препараттарды жасау кезінде, ББЗ құрамы максимальды көрсеткіштерге жететін, шикізатты жинау мерзімін анықтау аса маңызды.

Жоғарыда аталғандай, түйетікен негізіндегі препараттардың гепатопротекторлы қасиетін полифенольды қосылыстар шарттайды, сондықтан біз, мақсаты, ББЗ максимальды құрамы байқалатын вегетация кезеңін анықтау болатын, бірқатар зерттеулер жүргіздік [30,62,63].

Вегетация кезеңінде экстрактивті заттарды жинақтауды зерттеу.

Біз, вегетация кезеңінде бұйра түйетікен шөбіндегі экстрактивті заттардың жинақталуын және табиғаттың экстрагенттің шығуына әсерін зерттедік.

Кептірілген түйетікен шөбін бөлшектерінің өлшемі 1,0-0,5 мм дейін ұнтақтайды. Экстрагент ретінде тзартылған су және экстрагент қатынасы 1:1 болатын әртүрлі концентрациялы этил спиртіні қолданады. Зерттеу нәтижесі 3.2. кестеде көрсетілген.

Зерттеуде көрсетілгендей, экстрактивті заттардың шығуы экстрагенттің табиғаты мен полярлығына байланысты және олардың максимальды шығуы 90% этанолмен экстрагирлеу кезінде байқалады. Экстрактивті заттар көлемі біртіндеп сәуір айынан мамыр айына дейін өсетіні дәлелденген, максимальды көлемі жаппай гүлдеу кезінде байқалады (20,22%), содан кейін көлемі біртіндеп азайып, солу кезеңінде 18,81% құрайды.

Кесте 3.2 - Вегетация кезеңінде бұйра түйетікен шөбінен экстрактивті заттар шығуына экстрагент табиғатының әсері

Вегетация кезеңі	Экстрактивті заттар мөлшері, % (n=5)			
	2	3	4	5
Экстрагент	Су	40% этил спирті	70% этил спирті	90% этил спирті
Вегетация басы	10.26±0.92	3.09±0.79	15.67±0.55	17,43±0,50

3.2 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
Шағақтану кезінде	12.08±0.89	14.43±0.65	16.54±0.52	19.26±0.45
Ұрық пайда болуының басы	13.29±0.78	16.02±0.50	18.16±0.45	20.22±0.30
Ұрықтың жаппай жетілуі	12.26±0.80	15.92±0.57	16.48±0.50	18.81±0.47
Ұрықтың шашылуы	13.18±0.82	13.91±0.75	14.96±0.68	16.15±0.55
Солуы	11.81±0.96	12.62±0.82	13.68±0.72	13.81±0.40

Полифенольды табиғатты заттардың сапалық құрамын анықтау үшін бұл қосылыстарға түрлі – түсті және тұнбалық реакциялар жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 3.3 кестеде көрсетілген және олар вегетация кезеңінде бұйра түйетікен шөбінің құрамында полифенольды заттардың болуын дәлелдеді.

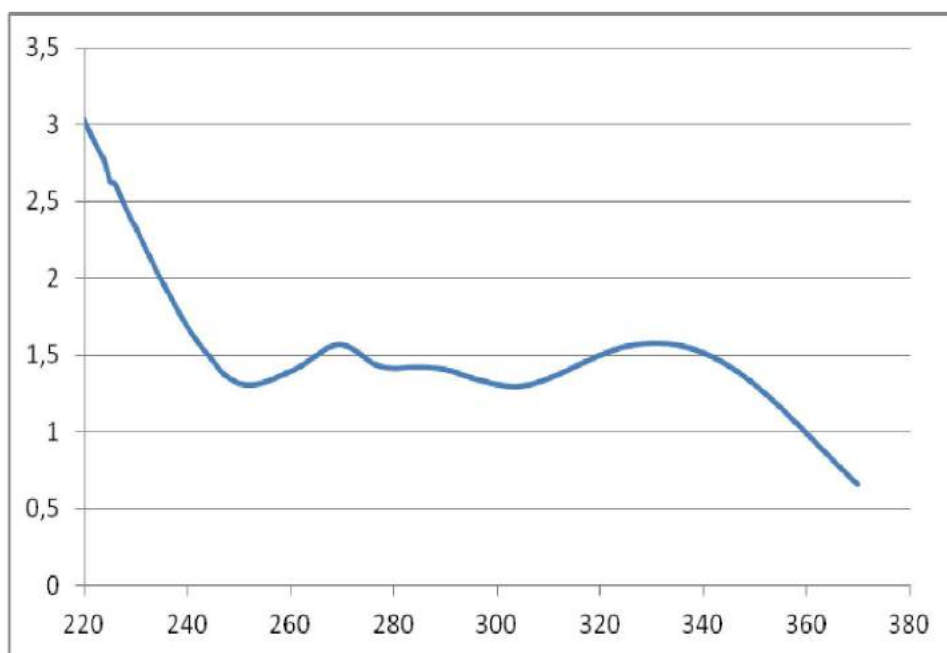
Бұйра түйетікен экстрактысының компонентті құрамын зерттеу үшін 2 тарауда көрсетілген 220 нм-ден 370 нм аясында жазылған, 0,02% спиртті ерітіндінің адсорбциялық спектрі зерттелді. Спектр хош иісті қосылыстардың сіңіруіне тән, 270-350 нм толқын ұзындығында максимумдардың болуымен сипатталады, бұл экстракт құрамында полифенольды қосылыстардың болуын болжауға мүмкіндік береді. 330 нм кезінде сіңіру максимумы талданатын үлгіде гидроксикорич қышқылдарының болуын дәлелдейді (сурет 3.10). 270 нм ден 285 – 330 нм спектр аясында адсорбциялық спектрде байқалатын сіңіру жолақтарының орналасуына байланысты, флавоноидты табиғатты заттардың болуын болжауға болады.

Кесте 3.3 - Вегетация кезеңінде түйетікен шөбінде полифенольды қосылыстар соммасын сапалы анықтау

Реактив атауы	Вегетация кезеңі			
	Вегетация басы	Жаппай гүлдеу кезінде	Ұрықтың пайда болуы	Ұрықтың шашылуы
1	2	3	4	5
Цианидин ді сынама	Ерітінді қызыл түске боялған, органикалық фазасы боялуының қарқындылығы төмен	Ерітінді қызыл түске боялған, органикалық фазасы боялуының қарқындылығы төмен	Ерітінді қызыл түске боялған, органикалық фазасы боялуының қарқындылығы төмен	Ерітінді қызыл түске боялған, органикалық фазасы боялуының қарқындылығы төмен

3.3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5
1% КОН спиртті ерітіндісі	Ерітіндінің сары түсі сары – қызыл түске ауысады	Ерітіндінің сары түсі сары – қызыл түске ауысады	Ерітіндінің сары түсі сары – қызыл түске ауысады	Ерітіндінің сары түсі сары – қызыл түске ауысады
Сірке суы қышқыл қорғасын ерітіндісі	Сары тұнба	Сары тұнба	Сары тұнба	Сары тұнба
Темір хлориді (III) ерітіндісі	Ерітіндінің кара – жасыл боялуы	Ерітіндінің кара – жасыл боялуы	Ерітіндінің кара – жасыл боялуы	Ерітіндінің кара – жасыл боялуы

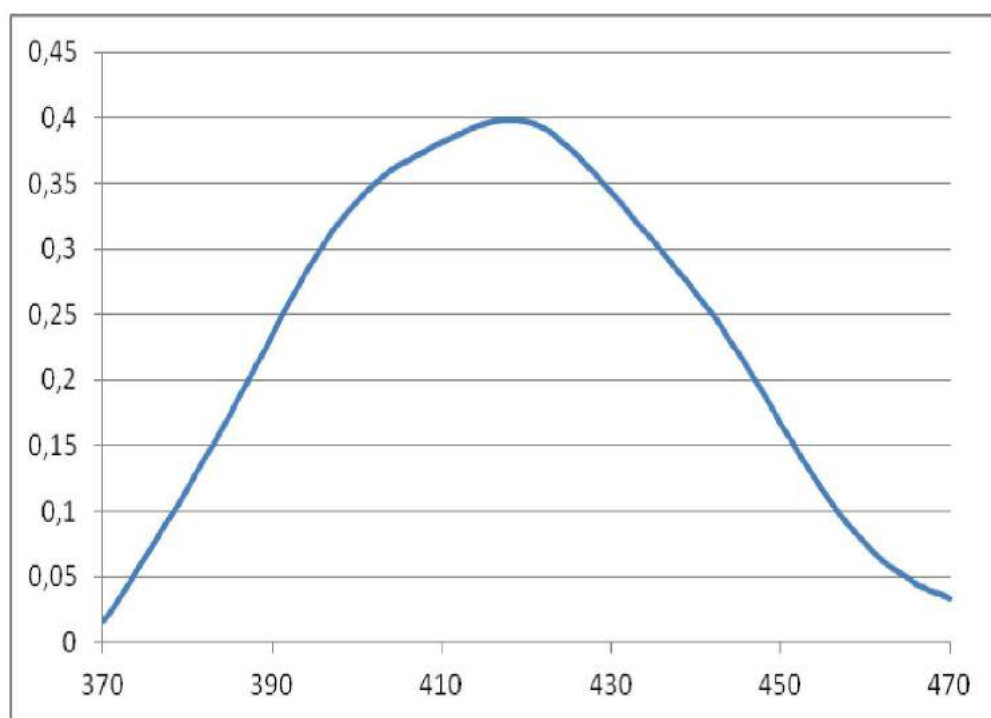


Сурет 3.10 - Бұйра түйетікен шөбінен спиртті сығындының адсорбциялық спектрі

Талданатын ДӨШ биологиялық белсенді заттардың құрамын ары қарай анықтау үшін, жұқа қабатты хроматография әдісін қолданды. Анықтауды «Сорбфил» пластинкасында мұздай сірке су қышқылы – су – этилацетат (20:20:60) еріткіштер жүйесінде жүргізді, детектор ретінде алюминий хлоридінің 5% спиртті ерітіндісін қолданды. Салыстыруды стандартты рутин мен кверцетин ерітіндісімен жүргіздік. Хроматограммаларды УК – аясында

қаралды. Зерттелетін үлгіде рутин мен кверцетин зоналары деңгейінде зоналар байқалды, бұл ұқсас құрылысты флавоноидтардың болуын дәлелдейді.

Талданатын түйетікен шөбінің спиртті сығындысы реакциясының алюминий хлориді реактивімен сірке су қышқылының ортасында адсорбциялық спектрі (сурет 3.11) 418 нм сіңіру максимумының болуымен сипатталады, бұл флавоноидтар болуы бойынша, түйетікен шөбін стандартизациялауға мүмкіндік береді.



Сурет 3.11 - Түйетікен шөбінің спиртті ерітіндісі мен алюминий хлориді реактиві реакциясы өнімінің адсорбциялық спектрі

Сондықтан, түйетікен шөбі құрамында флавоноидтарды сандық бағалау үшін, флавоноидтар гликозидінің бастапқы гидролизіне және толқын ұзындығы 420 нм сірке су қышқылы ортасындағы алюминий хлориді реактивімен реакциядан кейін алынған агликондардың оптикалық тығыздығын анықтауға негізделген әдісті қолданды. Флавоноидтар агликондарының құрамын гиперозидке есептегенде сіңірудің салыстырмалы көрсеткіші әдісімен есептеді. Түйетікен шөбінің құрамында флавоноидтар агликонын анықтау нәтижелері 3.4. кестеде көрсетілген.

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, гиперозидке есептегенде, флавоноидтардың максимальды құрамы жаппай гүлдеу кезеңінде 0,25% құрайды. Сонымен, ББЗ құрамының максимальды көрсеткіштері түйетікен шөбінің шағактану кезеңінде болатындығын анықтадық, ол жаппай гүлдеу кезеңі мамыр – маусым айларында болады.

Кесте 3.4 - Вегетация кезеңінде түйетікен шөбінде гиперозидке есептегенде флавонодтар агликондарының құрамы

№	Вегетация фазасы	Түйетікен шөбінде гиперозидке есептегенде флавонодтар агликондарының мөлшері % (n=5)
1	Вегетация басы	0.17 ±0.02
2	Жаппай гүлдеу	0.25±0.03
3	Ұрық пайда болуының басы	0.20±0.02
4	Ұрықтың жаппай жетілуі	0.16±0.02
5	Ұрықтың шашылуы	0.14±0.03

Бұйра түйетікен шөбінің құрамындағы алкалоидтарды зерттеу

Әдебиет деректері бойынша [102] бұйра түйетікен шөбінің құрамында изохинолин қатарының алкалоидтары бар. Осыған байланысты біз гравиметрия әдісімен шикізатта алкалоид құрамын анықтауды жүргіздік.

Анықтау әдісі. 10,00 г құрғақ ұсақталған шикізатты, сыйымдылығы 250 мл, конусті колбаға салып, 10 мл концентрацияланған аммиак ерітіндісімен сулап, 12 сағатқа қалдырады. 100 мл хлороформ қосып, араластырып, кері тоназытқышпен су моншасында 30 минут қыздырамыз. Жинамалы сүзгі арқылы колбаға сүзіп, қайтадан 100 мл хлороформ қосып, кері тоназытқышпен су моншасында тағыда 30 минут қыздырамыз. Сүземіз. Хлороформды айдап, қалдықты салқындатамыз. 25 мл 0,1 М хлорсутекті қышқылды қосып, су моншасында қыздырып, шыны таяқшамен мұқият араластырып, салқындатамыз, салқындатылған ерітіндіні қағаз сүзгіш арқылы көлемі 100 мл бөлгіш воронкаға сүземіз. Хлор сутекті қышқылмен экстракциялау процедурасын 25 мл бойынша екі рет қайталаймыз. Сол қағаз сүзгіш арқылы, бөлгіш воронкаға сүземіз. Бөлгіш воронкаға 10 мл хлороформ қосып, мұқият араластырамыз, қабаттарға бөлінгенін күтіп, алынған хлороформ қабатын алып тастаймыз. Бөлгіш воронкада қалған ерітіндіні аммиактың концентрацияланған ерітіндісімен сілтілі реакцияға дейін әмбебап индикатор бойынша бейтараптандырамыз.

Бөлгіш воронкадағы бейтараптанған ерітіндіге 10 мл хлороформды қосып, екі минут көлемінде мұқият араластырып, қабаттануын күтеміз. Хлороформды экстрактты қағаз сүзгіші арқылы, ішінде 10 г сусыз натрий сульфаты бар, алдын ала өлшенген буландырғыш табаққа сүземіз. Экстракцины екі рет 10 мл хлороформмен қайталаймыз. Хлороформды су моншасында құрғақ қалдыққа дейін буландырып, табакшаны кептіргіш шкафта тұрақты салмаққа дейін, 100-105 °С температурасында кептіріп, эксикаторда салқындатып, өлшейміз.

Бұйра түйетікен шөбіндегі алкалоидтар құрамы 0,03% жоғары болмауы тиіс.

Бұйра түйетікеннің полисахаридтер кешенін зерттеу

Суда еритін полисахаридтердің сандық құрамын төменде көрсетілген әдістемемен, гравиметриялық әдіспен анықтады.

20 г ұсақталған жиынтықты сыйымдылығы 250 мл шлифі бар колбаға салады, 200 мл су құйып, колбаны кері тоназытқышпен қосып, араластыра отырып 30 мин қайнатады. Экстракцияны екі қайтара жасайды, біріншісінде 200 мл екіншісінде 100 мл суды пайдаланады. Сулы сығындыларды біріктіріп, центрифугалайды, сыйымдылығы 500 мл өлшегіш колбаға, алдын ала сумен шайылған диаметрі 55 мм шыны воронкаға салынған 5 қабатты дәке арқылы декантирлейді. Филтдрді сумен жуып, ерітінді көлемін белгіге дейін жеткізеді (ерітінді А).

25 мл А ерітіндісін центрифугалы пробиркаға салып, 75 мл 95% этанол қосады, араластырып, 5 мин көлемінде 30°C су моншасында қыздырады. 1 сағаттан кейін пробирканы 30 мин бойына айналу жиілігі 500 айн/мин жиілігімен центрифугалайды. Тұнба үстіндегі сұйықтықты 13-16 кПа қалдық қысымында вакууммен, тұрақты массаға дейін кептірілген 100-105°C температурада 40 мм диаметрлі ПОР – 16 шыны сүзгіде тұрақты массаға дейін сүзгілейді. Қалдықты санды түрде сүзгіге ауыстырып, ары қарай судағы 95% этанолдың 15 мл ерітіндісімен (3:1), 10 мл ацетон мен 10 мл этилацетат ерітіндісімен жуады. Қалдығы бар сүзгіні ауада, кейін 100-105°C температурада тұрақты массаға дейін кептіреді.

Абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде суда еритін полисахаридтер құрамын (X, %) келесі формула арқылы есептеді:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) * 500 * 100 * 100}{m * 25 * (100 - W)} \quad (3.1)$$

онда m_1 – сүзгіш массасы, г;

m_2 – тұнбасы бар сүзгіш массасы, г;

m – шикізат массасы, г;

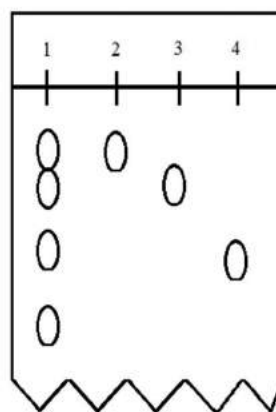
W – кептіру кезіндегі массасын жоғалту, %.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде, бұйра түйетікен өсімдігінде суда еритін полисахаридтердің сандық құрамы 4,44±0,9% құрайтыны анықталды.

Алынған полисахаридті кешеннің моносахаридті құрамын зерттеуді жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргізді. Ол үшін 0,1 г полисахаридті кешенді минимальды су көлемінде ерітіп (1,5-2 мл) хроматографиялық гидролиз процессін бақылай отырып, су моншасында 20% күкірт қышқылы ерітіндісінің сондай көлемінде гидролиздейді. Толық гидролиз 5 сағат жүргізілді. Гидролизатты әмбебап индикаторы бойынша бейтарап реакцияға дейін бария карбонатымен бейтараптандырды. Ерітінділерді сүзіп, сүзгі мен қалдықтарды сумен шайды. Филтраттарды кепкенше вакууммен кептіріп, 0,5 мл 70 % этанолда ерітеді. Алынған ерітінділерді «Sorbfil» хроматографиялық қағазына жағып, моносахаридтердің үлгілерімен ацетон-н-бутанол- су (7:2:1) ерітінділер жүйесінде хроматографтайды. Хроматограммаларды ауада кептіріп, анилин –

фосфор қышқылы реактивімен өңдеп, 100°C температурада 10 мин көлемінде кептіргіш шкафта кептіреді. Қант қоңыр (ксилоза) және қызыл – сары (глюкоза) дақтары түрінде пайда болды (сур. 3.12.)

Бұйра түйетікен шөбінің полисахаридті кешенінің гидролизатын хроматографиялық зерттеу нәтижесінде келесі заттар анықталды: глюкоза, галактоза, ксилоза. Сыналып отырған ертіндінің хроматограммасында 1-ші дақтың $R_f = 0,25$, яғни екінші сынама ертіндісі галактозаға сай келеді. 2-ші дақтың $R_f = 0,37$, үшінші сынама ертіндісі глюкозаға сай келеді. 3-ші дақтың $R_f = 0,56$, төртінші сынама ертіндісі ксилозаға сай келеді.



1 – өсімдіктен полисахаридтер гидролизаты, 2 – галактоза, 3 – глюкоза, 4 – ксилоза

Сурет 3.12 - Бұйра түйетікен өсімдігінен полисахаридті кешеннің моносахаридті құрамын зерттеу хроматограммаларының схемасы

Липофильді фракция алғаннан кейінгі қалған шроттан, полисахаридтер фракцияларын алды: суда еритін полисахаридтер (СЕПС), пектинді заттар а (ПЗ) және гемицеллюлозы А (ГЦ А) және Б (ГЦ Б). полисахаридтердің фракциялық құрамын зерттеуді келесі әдіс бойынша жүргізді.

100 г құрғақ шротты тұрақты араластра отырып, 1 сағат көлемінде 2 литр ыстық сумен 95°C қыздыру арқылы экстрагирлейді. Сығындыны қайтадан алуды шикізат – экстрагент 1:10 қатынасында жүргізді. Алынған сығындыларды қосып, бастапқы көлемнің 1/5 дейін буландырады. Полисахаридтерді бөлме температурасында 96% этанолдың үш өлшемді көлемімен тұндырды. Түскен тұнбаны сүзіп, 96% этанолмен, ацетонмен, эфирмен жуып, кептіріп, өлшейді. СЕПС фракциясын алады.

СЕПС алғаннан кейін қалған шроттан ПЗ бөліп алады. Шикізат экстракциясын екі рет 0,5% қымыздық қышқылының ертіндісі мен аммония оксалатымен (1:1) шикізат – экстрагент 1:20 қатынасында 80-85° С температурасында 2 сағат көлемінде жүргізеді. Алынған сығындыларды

біріктіріп, концентрирлеп бес еселік 96% этанолмен тұндырады. Алған тұнбаларды сүзіп, этанолмен жуып, кептіріп, өлшейді. ПЗ фракциясын алады.

СЕПС мен ПЗ алғаннан кейінгі қалған шроттан ГЦ бөліп алады. Экстракцияны екі рет 12 сағат бойы бөлме температурасында шикізат – экстрагенттің 1:5 қатынасында 7% натрий гидроксиді ерітіндісімен жүргізді. Сілтілі сығындыларды біріктіріп, мұздай сірке су қышқылымен А гемицеллюлоза тұнбасы түскенге дейін қышқылдандырады. Қалдықты сүзіп, 96% этанолмен жуып, кептіріп, өлшейді. Алған фильтратқа 96% этанолдың екі еселік көлемін қосады. Пайда болған тұнбаны сүзіп, 96% этанолмен жуып, кептіріп өлшейді. ГЦ Б фракциясын алады [2].

Бұйра түйетікен өсімдігінен полисахаридтің фракциялық құрамын зерттеу нәтижелері 3.5. кестеде көрсетілген.

Кесте 3.5 - Бұйра түйетікен өсімдігінде полисахаридтердің фракциялық құрамын анықтау нәтижелері

Зерттеу нысаны	Сандық құрамы, %			
	СЕПС	ПЗ	ГЦ А	ГЦ Б
Бұйра түйетікен шөбі	0.13±0.12	0.08±0.11	0.78±0.09	0.51±0.07

3.4 Бұйра түйетікен шөбінің стандартизациясы

Дәрілік өсімдік шикізатын, оны өңдеу өнімдерінің жаңа түрлерін отандық медициналық және фармацевтикалық нарыққа енгізу, фитопрепараттар ассортиментін кеңейту, стандартизация жүйесін жетілдіру мен сапасын бақылауды талап етеді [26].

Дәрілік заттар, оның ішінде, медициналық тәжірибеде қолданылатын дәрілік өсімдік шикізаты адам қауіпсіздігі талаптарына жауап беріп, әртүрлі ауруларды емдеу үшін тиімді болуы тиіс.

Бұйра түйетікен шөбін келесі көрсеткіштер бойынша стандартизацияладық:

Анықтамасы, идентификациясы, бөгде қоспалар, кептіру кезіндегі массасын жоғалту, жалпы күлі, 10 % хлорсутекті қышқылда ерімейтін күл, микробиологиялық тазалығы, құрамындағы радионуклидтер, гиперозидке есептегендегі флавоноидтар суммасын сандық анықтау, орамдалуы, таңбалануы.

Идентификациясын шикізаттың морфология – анатомиялық зерттеу нәтижесінде анықталған, диагностикалық белгілер бойынша жүргіздік (тарау 3 п.3.1,3.2.).

Бөгде қоспалар:

Өсімдіктің қарайған, сарғайған бөлшектері – 5% көп емес.

Органикалық қоспалар – 1% көп емес.

Минеральды қоспалар – 0,5% көп емес.

Жалпы күлі мен хлорсутекті қышқылда ерімейтін күлді анықтау нәтижесі 3.6,3.7 кестеде көрсетілген.

Кесте 3.6 - Бұйра түйетікен шөбіндегі жалпы күлді анықтау

Жалпы күлді анықтау				
	1	2	3	4
Бос тигель массасы, г	33.2294	32.9802	29.1745	36.3455
Алынған мөлшер, г	1.0000	1.0003	3.0001	3.0008
Күлі бар тигель массасы, г	33.2830	33.0341	29.3355	36.5161
Күл массасы, г	0.0536	0.0539	0.1610	0.1706
Жалпы күлі, %	5.4 %	5.4 %	5.4 %	5.7 %
Орташа мағынасы	5.475			
RSD	0.15			

Кесте 3.7 - Бұйра түйетікен шөбіндегі хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анықтау

Хлорсутекті қышқылда ерімейтін күлді анықтау				
	1	2	3	4
Бос тигель массасы, г	33.2294	32.9802	29.1745	36.3455
Күлі бар тигель массасы, г	33.2351	32.9852	29.1900	36.3647
Күл массасы, г	0.0057	0.0050	0.0155	0.0192
Алынған мөлшер, г	1.0000	1.0003	3.0001	3.0008
HCl ерімейтін күлдің массасы, %	0.57 %	0.50 %	0.51 %	0.64 %
Орташа мағынасы	0.555			
RSD	0.06455			

Бұйра түйетікен шөбінің үлгісіндегі жалпы күлдің орташа көрсеткіші 5,5%, ал хлорсутекті қышқылда ерімейтін күлдің орташа көрсеткіші 0,6% құрайды.

Дәрілік өсімдік шикізаты микроағзалармен контоминирленуі мүмкін. Сондықтан біріккен сынамадан микробиологиялық тазалықты анықтау үшін сынаманы бөліп шығарады.

Микробиологиялық тазалыққа зерттеу дегеніміз тіршілікке қабілетті бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау, және де стерильді емес дәрілік заттарда болуы мүмкін емес микроағзалардың белгілі түрлерін анықтау. Оларға *Bacillus subtilis* (*B. cereus*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Candida albicans* жатады. Сынаманы ҚР МФ (2 тарауды кара) әдісі бойынша асептикалық шарттарда жүргізді.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері 3.8. кестеде көрсетілген.

Кесте 3.8 - Бұйра түйетікен шөбінің микробты тазалығын бақылау нәтижелері

Үлгі	Үлгі саны	Араластыруы	1 г. экстракттағы микроағзалардың жалпы саны		Микроағзалар		
			бактериялар (ТАМС) КОЕ/г	Саңырауқұлақта (ТҮМС) КОЕ/г	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Түйетікен шөбі	2,0 г	1:10	<10	<10	өсу жоқ	өсу жоқ	өсу жоқ

Сонымен, бұйра түйетікен шөбінде *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* бактерияларының болмауын сараптама жүзінде дәлелденді, саңырауқұлақтардың жалпы саны (ТҮМС) 10 КОЕ/г кем, бактериялар саны (ТАМС) 10 КОЕ/г кемді құрайды.

Алынған нәтижелер бұйра түйетікеннің, стерильді емес дәрілік заттар микробиологиялық тазалық көрсеткіші бойынша ҚР МФ талаптарына сәйкес екендігін көрсетеді.

Бұйра түйетікен шөбі сапасының спецификациясы 3.9. кестеде көрсетілген.

Кесте 3.9 - Бұйра түйетікен шөбі (*Carduus crispus* L.) сапасының спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынау әдістері
1	2	3
Анықтамасы	Бұйра түйетікеннің кептірілген жер бетіндегі бөлігі <i>Carduus crispus</i> L.	АНҚ сәйкес
Идентификациясы	<p>А. Сыртқы белгілері бойынша сәйкес келеді</p> <p>В. Шөптің ұнтағын микроскоп арқылы қарастырған кезде диагностикалық элементтердің сәйкестігі байқалады.</p> <p>С. Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында ретті рутин, кварцетин хоналары анықталады.</p>	<p>ҚР МФ I, т. 1, «Дәрілік өсімдік шикізат сынау әдістері», «Шөп дәрілік өсімдігінің морфологиялық тобын анықтау»</p> <p>ҚР МФ I, т. 1, «Дәрілік өсімдік шикізатын сынау әдістері», «дәрілік өсімдік шикізатын микроскопиялық және микрохимиялық зерттеу техникасы»</p>

3.9 – кестенің жалғасы

1	2	3
	<p>Зерттелуші ерітіндінің хроматограммасында қосымша зоналар анықталуы мүмкін .</p> <p>D. Темір III хлоридімен қара – жасыл боялу анықталады</p> <p>E. Қорғасынның сірке су қышқылымен сары тұнба түзіледі</p>	<p>ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27</p> <p>Сапалық реакция Сапалық реакция</p>
<p><i>Бөгде қоспалар:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Өсімдіктің қарайған, сарғайған бөлшектері - Органикалық қоспалар - Минеральды қоспалар 	<p>5% көп емес.</p> <p>1% көп емес.</p> <p>0,5% көп емес.</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.2
Кептіру кезінде массасын жоғалту	12 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күлі	5,5 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.16
10 % хлорсутек қышқылында ерімейтін күлі	0,6, % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.1.
Микробиологиялық тазалығы	<p>Шикізат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 А санатының талаптарына сәйкес келуі тиіс .</p> <p>1 г шикізатта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың рұқсат етілген жалпы саны 107 бактериядан көп емес, 105 грибов санырауқұлақтан және 102 Escherichia coli көп емес.</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Радионуклеидтер	Шикізат Сан ПиН № 4.01.071.03 талаптарына сәйкес келуі тиіс .	Сан ПиН № 4.01.071.03
Гиперозидке есептегендегі флавоноидтар суммасын сандық анықтау	0,25 % аз емес	Спектрофотометриялық ҚР МФ I, т. 1, 2.8.12
Орамдалуы	Шикізат 10 кг МемСТ 30090-93 бойынша қаптарға қапталған	АНҚ сәйкес
Танбалануы	Этикеткасында мемлекеттік және орыс тілінде өндіруші – ел, өндіруші кәсіпорын, оның тауар белгісі мен мекен жайы, шикізат атауы, нетто массасы, сақтау шарттары, шикізатты дайындау күні , партия нөмірі, сақтау мерзімі көрсетілуі тиіс .	АНҚсәйкес

3.9 – кестенің жалғасы

1	2	3
Тасымалдануы	МемСТ 17768-90 сәйкес .	МемСТ 17768-90
Сақталуы	25 °С температурасынан жоғары емес, құрғақ, жарықтан қорғалған жерде сақтайды	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Гепатопротекторлы, қабынуға қарсы	

3 бөлім бойынша тұжырым

1. Жүргізілген зерттеулер негізінде, сабақтың, жапырақ пен себет бөліктерінің микроскопиялық диагностикалық белгілерінің жиынтығы анықталды, себеттер, гүлдері мен тұқымдарының морфологиялық және анатомиялық ерекшеліктері айқындалды. Алынған нәтижелер – бұйра түйетікен шөбі – дәрілік өсімдік шикізатын идентификациялау үшін қолданылды.

2. Бұйра түйетікен шөбінде, вегетация кезеңінде экстрактивті заттардың жиналуына зерттеулер жүргізілді және де экстрагент табиғатының олардың шығуына әсері зерттелді. Зерттеулер көрсеткендей, экстрактивті заттардың шығуы экстрагенттің табиғаты мен полярлығына байланысты және олардың максимальды шығуы 90% этанолмен экстрагирлеу кезінде болатыны байқалды. Экстрактивті заттарды шығуы сәуір айнан маусым айына дейін артып, жаппай гүлдеу кезеңінде максимальды көрсеткішке жететіні (20,22%), содан кейін бәсеңдеп, солу кезеңінде 13,81% құрайтыны дәлелденді.

3. Толқын ұзындығы 420 нм сірке су қышқылындағы алюминий хлориді реактивімен реакциясынан кейін, алынған агликондар ерітіндісінің оптикалық тығыздығын анықтау мен флавоноид гликозидтерінің бастапқы гидролизіне негізделген бұйра түйетікен ДӨШ флавоноидтарды сандық көрсеткішін бағалау әдісі жасалды. Зерттеу нәтижесі көрсеткендей, гиперозидке есептегенде флавоноидтардың максимальды құрамы жаппай гүлдеу кезеңіне келеді және 0,25% құрайды. Сонымен, біз ББЗ максимальды көрсеткішінің түйетікен шөбінің вегетация кезеңінде болатынын анықтадық, ол мамыр – маусым айларында жаппай гүлдеу кезеңінде болады.

4. Гравиметрия әдісімен шикізатта алкалоидтар құрамын анықтау жүргізілді. Бұйра түйетікен шөбіндегі алкалоидтар құрамы 0,03% жоғары болмауы тиіс екендігі анықталды.

5. Бұйра түйетікен шөбінен гравиметриялық жолмен полисахаридтер кешені алынып, олардың сапалық құрамы зерттелді. Нәтижесінде, моносахаридтер құрамы анықталды: глюкозалар, галактозалар, ксилозалар. Бұйра түйетікен шөбіндегі суда еритін полисахаридтердің көлемі $4,44 \pm 0,9\%$ құрайтыны анықталды. Және де полисахаридтердің фракциялық құрамына зерттеу жүргізіліп, суда еритін полисахаридтер (СЕПС), пектинді заттар (ПЗ), гемицеллюлоза А (ГЦ А) және гемицеллюлоза Б (ГЦ Б) анықталып, олардың сандық құрамы анықталды.

6. Бұйра түйетікен шөбі дәрілік өсімдік шикізатының стандартизациясы жүргізіліп, бұйра түйетікен шөбінің (*Carduus crispus* L.) сапасына спецификация жасалды.

4 БҰЙРА ТҮЙЕТІКЕН ШӨБІНЕН ҚОЮ ЭКСТРАКТЫСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕ ГРАНУЛАЛАРДЫ ДАЙЫНДАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ

4.1 Бұйра түйетікен шөбінің технологиялық параметрлерін анықтау

Фитоэкстракциялық өндірістің экстракциялық процессін басқару үшін өсімдік шикізатының негізгі технологиялық параметрлері туралы толық ақпарат алу қажет. Оларға мөлшерін арттыру коэффициенті, ішкі шырынның пайда болу коэффициенті, әртүрлі экстрагентті сіңіру коэффициенті, шикізаттың салыстырмалы және көлемдік тығыздығы, шикізат кеуектілігі, шикізаттың еркін көлемі сияқты көрсеткіштер жатады [7,70].

Шикізаттың көлемдік және салыстырмалы тығыздығы келесі көрсеткіштерді анықтауға мүмкіндік береді: а) құрғақ және ісінген шикізаттың көлемдерінің айырмашылығын; б) ішкі шырынның көлемін. Осы көрсеткіштер экстрагент пен шикізат арасындағы қатынасты, шикізат ісінген кездегі ішкі және сыртқы шырын көлемінің өзгерісін, ішкі және сыртқы шырынның көлемі өзгерген жағдайда құрамындағы заттар концентрациясының өзгеруін анықтау үшін маңызды болады. Шикізаттың көлемдік тығыздығы ұсақталған шикізаттың масса мен оның алатын көлемі арасындағы қатынас болып келеді. Шикізаттың ісіну коэффициенті – құрғақ, тығыз орналақсан шикізат массасы бөлшектерінің арасындағы қуыстарды толтыруға қажетті сұйықтықтың көлемі. Шикізатты ығыстыру коэффициенті – құрғақ шикізат массасын салған кездегі ығыстыратын сұйықтықтың көлемі. Шикізаттың технологиялық қасиеттерінің осы үш көрсеткіші бір уақытта анықталады. Анықтау әдістемесі. Шамамен 50,0 г шикізатты сыйымдылығы 500 см³ үйкеліс қақпағы бар цилиндрге салып, көлемі өзгергенше нығыздайды, көлемін белгілеп, цилиндрге 400 см³ экстрагент құяды. Цилиндрдің ішіндегісін, шикізат бөлшектерінің бетінен ауа көпіршіктерін алу үшін, 2 минут көлемінде араластырады, цилиндрдегі сұйықтық деңгейі бойынша шикізат пен экстрагенттің суммалық көлемін анықтағаннан кейін, қақпақпен жауып, ісіну үшін 24 сағатқа қалдырады. Содан кейін шикізатты бастапқы көлемге дейін, сүзгішпен басып, көлемін белгілей отырып, сығындысын төгеді.

Шикізаттың сіңіру коэффициенті – ісіну кезінде шикізаттың салмақ бірлігі сіңірген, экстрагенттің көлемі. Ішкі шырынның пайда болу коэффициенті - сіңірілген капилляр ылғалдылығының экстрагентінде және экстрактивті заттарда, еру кезінде шикізат салмағының бірлігінде пайда болған, ішкі шырынның көлемі. Экстрактивті заттардың еруі кезіндегі көлемнің арту коэффициенті – экстрактивті заттар салмағының бірлігінде еру кезіндегі экстрагент көлемінің артуы. Анықтау әдістемесі. 100,0 г ұсақталған бұйра түйетікен шөбін алдын ала өлшенген диффузорға салады. Шикізатты тығыздап, өлшейді. Кран жабық тұрған кезде қақпағын ашып, шикізатың бетінде 5 см сұйықтық қабаты пайда болғанға дейін экстрагент құяды. Сүзгішті шикізат бетіне басып, диффузорды қақпақпен жауып, өлшейді. Араластыра отырып, 24 сағат көлемінде тұндырады. Содан кейін алдын ала өлшенген цилиндрге сығындығыны төгіп, көлемін белгілеп, сығындысы бар цилиндрді өлшейді. 25

мл сүзілген сығындыны алдын ала өлшенген бюксқа салып өлшейді. Сығындыны кепкенше буландырып, 3 сағат көлемінде 100°C температурада тұрақты массаға дейін кептіреді. Бұйра түйетікен шөбінің технологиялық және сандық көрсеткіштерін зерттеу нәтижелері 4.1, 4.2 кестелерінде көрсетілген.

Кесте 4.1 - Бұйра түйетікен шөбінің технологиялық және сандық көрсеткіштері

Зерттеу нысандары	Технологиялық параметрлер				
	Салыстыр-малы масса г/см ³	Көлемдік тығыздығы, г/см ³	Қуыстық	Кеуектілік	Қабаттың еркін көлемі, см ³
Бұйра түйетікен шөбі	0.84±0.03	0.29±0.08	0.60±0.03	0.13±0.01	0.65±0.02

Кесте 4.2 - Бұйра түйетікен экстрактысының сіңіру коэффициентін анықтау нәтижелері

Зерттеу нысаны	Экстрактың сіңіру коэффициенті					
	су	30% этил спирті	50% этил спирті	70% этил спирті	80% этил спирті	90% этил спирті
Бұйра түйетікен экстракты	2.90±0.28	2.70±0.25	2.40±0.2	2,20±0.2	1.70±0.21	1.30±0.17

4.2 Бұйра түйетікен шөбінің қою экстрактысын алу технологиясын жасау

Әсер етуші заттардың шығу жылдамдылығы мен толықтығына ықпал ететін негізгі факторлар: экстрагенттің табиғаты, температура, шикізаттың ұсақталу деңгейі, экстракциялау ұзақтылығы мен гидродинамикалық шарттар [32,38,55,64,67].

Экстракциялау әдісін таңдау кезінде біз екі ережені басшылыққа алдық:

- 1 экстракциялау тәсілі тиісті сапалы өнімнің шығуын қамтамасыз етуі тиіс;
- 2 экстракциялау тәсілі жоғары тиімділікке ие болуы тиіс, яғни, шикізаттың максимальды пайдалануын қамтамасыз етуі тиіс.

Бұйра түйетікеннен қою экстракт алу технологиясын жасауда шикізаттың ұсақталу деңгейі, экстракция ұзақтылығы, шикізаттың экстрагентке қатынасы, экстракция реттілігі сияқты параметрлердің ББЗ шығуының жылдамдығы мен толықтығына ықпал етуін зерттедік.

«Қатты дәрілік шикізат - сұйықтық» фазаларын бөліп шикізаттың ұсақталу деңгейіне байланысты және бөлшектері неғұрлым ұсақ болса, соғұрлым көп болады. Бірақ тәжірибеде, шикізаттың аса ұсақталған шикізатында білінеді, құрамында шырышты заттар болса, - шырыштанады, нәтижесінде бұндай масса арқылы экстрагент нашар өтеді. Шамадан тыс ұсақталған кезде үзілген жасушалар саны артады, бұл сығындыны ластайтын жанама (акуыздар, шырыш, пектиндер және басқада жоғары молекулалы қосылыстар) заттардың

жуылып кетуіне алып келеді. Одан басқа, экстрагентке өлшенген бөлшектердің көп саны өтіп кетеді. Нәтижесінде сығынды тұнық емес, ағаруы қиын болады және нашар сүзіледі. Осыдан шығатыны, ірі шикізатты оптимальды көлемге дейін ұсақтайды: жапырақтарын, гүлдері мен шөптерін 3-5 мм дейін; сабақтарын, тамырларын, қабығын 1-3 мм дейін, жемісі мен тұқымын 0,3-0,5 мм дейін. Сонымен қатар бастапқы материалда жасушалық құрылымы сақталады, диффузиялық процесстер артып, экстрагирлеу баяулайды, бірақ алынған сығындының құрамында механикалық қоспалар аз болып, оңай тазартылады. Әртүрлі еріткіштермен экстракциялау кезінде экстрактивті заттардың шығуына шикізаттың ұсақталу деңгейінің әсерін зерттеу нәтижелері 4.3 кестеде көрсетілген. Алынған экстракттардағы экстрактивті заттар құрамын 2 тарауда көрсетілген әдіс бойынша анықтадық.

Түйетікен экстрактысында флавоноидтар құрамын сандық анықтау үшін, флавоноидтар гликозидінің бастапқы гидролизіне және ұзындығы 420 нм толқын ұзындығында қышқылды сірке су ортасында алюминий хлориді реактивімен реакциясынан кейін алынған агликондар ерітіндісінің оптикалық тығыздығын анықтауға негізделген әдісті қолданды. Анықтау әдісі 2 тарауда көрсетілген.

Кесте 4.3 - Бұйра түйетікен шөбінен экстрактивті заттардың шығуына шикізаттың ұсақталу деңгейінің әсері (үлгілер сериясының 5 анықталуының орташа көрсеткіші)

Экстракция шарттары	Экстрактивті заттар суммасы, %			
	Шикізаттың ұсақталуы, мм			
Экстрагент	1	2	3	5
Тазартылған су	14.22±0.84	13.09±0.93	11.37±0.95	11.03±0.99
20% этил спирті	16.08±0.54	15.53±0.50	13.94±0.47	12.86±0.39
40% этил спирті	18.29±0.35	17.02±0.45	15.96±0.58	14.22±0.78
70% этил спирті	19.78±0.47	18.92±0.38	17.48±0.40	16.87±0.51
90% этил спирті	22.89±0.28	21.18±0.29	20.48±0.25	19.74±0.43

Кесте 4.4 - Бұйра түйетікен шөбінен флавоноидтар шығуына шикізаттың ұсақталу деңгейінің әсері (абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде үлгілер сериясының 5 анықталуының орташа көрсеткіші)

Экстракция шарттары	Экстрактивті заттар суммасы, %			
	Шикізаттың ұсақталуы, мм			
Экстрагент	1	2	3	5
Тазартылған су	0.052±0.005	0.078±0.011	0.083±0.009	0.084±0.008
20% этил спирті	0.16±0.012	0.15±0.007	0.14±0.011	0.13±0.009
40% этил спирті	0.18±0.017	0.18±0.014	0.17±0.013	0.15±0.011
70% этил спирті	0.2±0.014	0.19±0.016	0.18±0.015	0.18±0.011
90% этил спирті	0.25±0.008	0.25±0.007	0.24±0.009	0.23±0.010

Шикізаттың ұсақталу деңгейінің ББЗ шығуына әсерін зерттеу нәтижелері көрсеткендей, шикізат бөлшектерінің көлемі кішірейген сайын, экстрактивті заттардың шығуы артады, бірақ, флавоноидтардың максимальды көрсеткіші шикізат бөлшектерінің өлшемі 2-3 мм болған кезде байқалады, сондықтан, көлемі ұсақ шикізаты экстракциялау кезінде сығындыға балласты заттар шығады. Бөлшек өлшемі 2-3 мм болатын шикізатты экстракт алу үшін таңдады. Экстрактивті және биологиялық белсенді заттардың максимальды шығуы 90% этил спиртімен экстракциялау кезінде байқалды, сондықтан ары қарай зерттеулер үшін қолданылды.

Зерттеудің келесі кезеңі экстрактивті заттардың және биологиялық белсенді заттардың шығуына шикізат – экстрагент қатынасының әсерін зерттеу. Зерттеу нәтижелері 4.5. кестеде көрсетілген.

Кесте 4.5 - Экстрактивті заттар мен флавоноидтар суммасының шығуына шикізаттың экстрагентке қатынасының әсері (абсолютті құрғақ шикізатқа есептегенде үлгілер сериясының 5 анықталуының орташа көрсеткіші)

Шикізат пен экстрагенттің қатынасы	Экстрактивті заттар суммасы, %	Флавоноидтар суммасы, %
1:5	19.3±1.21	0.19±0.025
1:7	20.4±1.11	0.22±0.088
1:10	21.4±0.94	0.26±0.058
1:20	18.3±1.25	0.20±0.017

Зерттеулер көрсеткендей, ББЗ максимальды шығуына қол жеткізетін, шикізаттың экстрагентке қатынасы 1:10 құрайды. Экстракциялау процессінің ұзақтылығы экстрактивті заттардың шығу толықтығына да әсер етеді, өйткені кейбір қабаттар арқылы диффундирленетін заттар саны экстракциясына тура пропорциональды. Бірақ, қысқаша мерзімде процесстің қарқындылығына алып келетін басқа да факторларды максимальды қолданып, сығындының максимальды шығуына ұмтылу қажет. Сығындының көп уақыт шығуы жанама жоғары молекулалы қосындылардың ластануына алып келеді, диффузия жылдамдығы биологиялық белсенді заттарға қарағанда азырақ болады. Ұзақ уақыт экстрагирлеу кезінде ферменттер әсерінен жағымсыз процесстер жүруі мүмкін. Экстракциялаудың жалпы ұзақтылығы экономикалық үнемділікпен анықталады. Сонымен қатар, кейбір кездерде қосымша сығынды шығару шыққан шығынды жаппайтындықтан және құнды экстрагенттердің жоғалуына алып келетіндіктен, процессті тоқтату тиімді болады.

Экстракция ұзақтығын анықтау, шикізат - экстрагент жүйесінде тепе-теңдік концентрациясы уақытында жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 4.6 кестесінде көрсетілген. Тепе-теңдік орнау уақытын келесідей анықтаған: бұйра түйетікен шикізатының салмақ сериясын алдын ала бекітілген параметрлерді ескере отырып, сығындыдағы зат концентрациясының өсуі тоқтағанға дейін тұндырады. Концентрациясын анықтау үшін талдауды белгілі уақыттан кейін (1 сағат) кейін жүргізді. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, экстракцияның бірінші

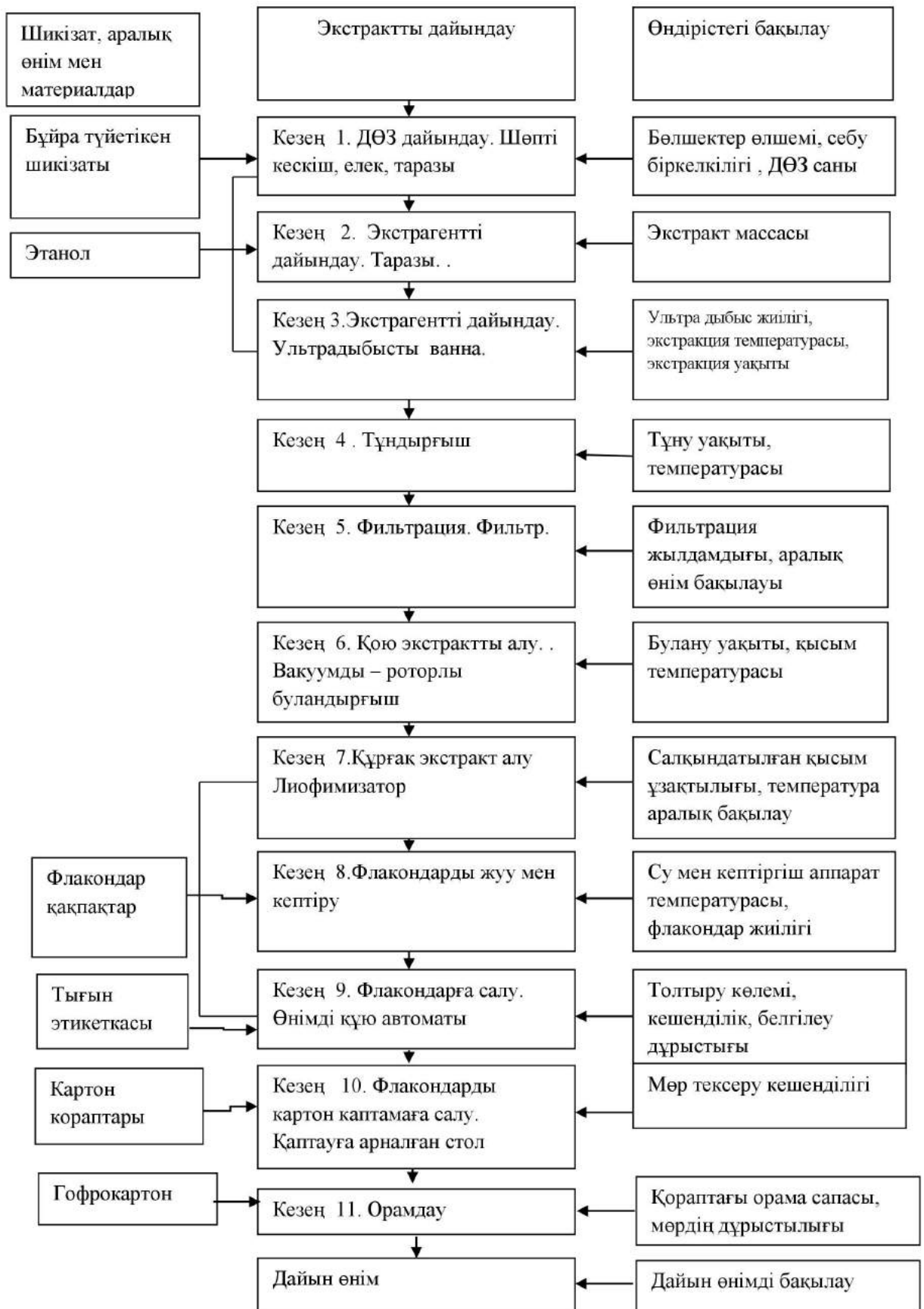
сатысында тепе -теңдік концентрациясы 8 сағаттан кейін анықталды. Бірінші сығындыны төккеннен кейін шикізатта ішкі шырын қалады, оның құрамында белгілі мөлшерде заттар болады. Өсімдік материалынан биологиялық белсенді заттарды максимальды шығарып, шикізатты тиімді пайдалануды қамтамасыз ету үшін, экстракция сатысының санын анықтауды және әрбірінің тепе-теңдік концентрациясының уақытын анықтауды жүргізді. Зерттеу нәтижесі көрсеткендей, 3-5 сатыда тепе-теңдік концентрациясы 7 сағаттан кейін анықталды.

Кесте 4.6 - Экстракция реті мен ұзақтылығына байланысты экстрактивті заттардың шығуы

Экстракция реті	Экстракция ұзақтылығы, сағ,						
	1	7,12±0,081	7,95±0,06	10,3±0,05	13,5±0,02	16,7±0,03	18,4±0,01
2	2,87±0,028	3,10±0,15	3,11±0,10	3,17±0,09	3,18± 0,10	3,18±0,10	3,19±0,09
3	1,13±0,022	1,55±0,11	1,72±0,10	1,97±0,12	2,01±0,12	2,02±0,15	2,01± 0,15
4	0,13-0,14	0,21-0,22	0,44-0,46	0,54-0,55	0,58-0,60	0,57-0,59	0,57-0,58
5	0,009-0,011	0,060-0,062	0,13-0,14	0,16-0,18	0,16-0,17	0,15-0,16	0,14-0,15

Сонымен, біз бұйра түйетікеннен экстракт алудың келесі технологиясын ұсынамыз. Бөлшек өлшемі 2-3 мм бұйра түйетікен шөбінің ұсақталған өсімдік шикізатын диффузорға салып, шикізатты сіңіру коэффициенті ескере отырып, шикізаттың экстрагентке 1:10 қатынасында 90% этил спиртін құямыз. 8 сағаттан кейін экстракты төгіп, сүземіз. Процессті 5 рет қайталадық. Сығындыларды қосып, 10°C температурасында 48 сағат тұндырып, содан кейін сүзеді. Роторлы буландырғышта KARV 10 вакууммен 50° температурада ылғалдылығы 25% болғанға дейін спиртті айдайды. Флавоноидтар агликондарының мөлшерін гиперозидке есептегенде сіңірудің салыстырмалы көрсеткіші әдісімен есептедік және ол 2,5% құрайды.

Түйетікеннің кою экстрактысын алудың технологиялық схемасы 4.1. суретте көрсетілген.



Сурет 4.1 - Бұйра түйетікеннің қою экстрактысын алудың технологиялық схемасы

4.3 Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының стандартизациясы

Алынған экстракттың стандартизациясын келесі көрсеткіштер бойынша жүргізді: сипаттамасы, ерігіштігі, идентификациясы, сульфатты күлі, флавоноидтарды сандық анықтау, сабындану саны, қышқылды саны, ауыр металдар көлемі, жанама қоспалары, микробиологиялық тазалығы.

Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы бұл жақпа тәрізді өзіне тән иісі бар, кара – коныр түсті қою масса. Гигроскопиялық (ҚР МФ т. 2, «Экстракттар» жалпы мақаласы).

Аз мөлшерде тұнба түзіп 90 % этил спиртке Р(1:10) ериді (ҚР МФ т.І, 1, 4)

Экстракттың идентификациясын жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргіздік (ҚР МФ І, т. 1, 2.2.27).

Зерттелетін ерітінді. 0,100 г экстракты 25 мл 96% спиртке Р ерітеміз.

Салыстыру ерітіндісі. 5 мг кверцетин Р және 5 мг рутинді Р 5 мл 96% спиртке Р ерітеміз.

ЖҚХ пластинасының силикагель қабаты бар старт сызығына жолақ түрінде 20 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін жағамыз. Мұздай сірке су қышқылы Р – су Р – этилацетат Р (20:20:60) еріткіштер жүйесі бар камераға пластинканы саламыз. Еріткіштер сызығы старт сызығынан 10 см өткен кезде пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіреді, алюминий хлоридінің 5% спиртті ерітіндісін шашып, 10 мин көлемінде дақтар пайда болғанша кептіріп, УК-сәулесінде қарайды.

Төменде зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісінің хроматограммадағы ретті зоналары көрсетілген. Зерттелуші ерітіндінің хроматограммаларында қосымша зоналар анықталған.

Кесте 4.7 - Бұйра түйетікеннің қою экстрактысын идентификациялаудың нәтижелері

Пластинканың жоғарғы жағы	
кверцетин: финиш сызығында ашық-сары флюоресценция	Финиш сызығында ашық-қызыл зона
рутин: сұр – көк – жасыл зона	Сұр – көк – жасыл зона (рутин)
	Старт сызығында аспан көк флюоресценция зонасы
Салыстыру ерітіндісі	Зерттелуші ерітінді

К. Фишер әдісі бойынша суды анықтау (ҚР МФ І, т. 1, 2.5.12). 4,50% көп емес.

Суды "MettlerToledo" фирмасының 870 KFTitriplus суды анықтауға арналған титраторын пайдалана отырып анықтадық.

Шамамен 20 мл сусыз метанолды *P* титрлеу ыдысына салып, антропометриялық әдіспен соңғы нүктесін анықтай отырып, йодкүкіртті реактивпен *P* титрлейді. Зерттелуші ерітіндінің берілген көлемін титрлеуші ыдысқа тез салады. Қоспаны 1 мин көлемінде араластырып, тағы да антропометриялық әдіспен соңғы нүктесін анықтай отырып, йодкүкіртті реактивпен *P* титрлейді.

Йодкүкіртті реактивті P су бойынша титрін анықтағаннан кейін қолданады.

Сульфатты күлі (ҚР МФ I, т. 1, 2.4.14). 5,00% көп емес.

1,00 г экстракт мөлшерін алдын ала қыздырылған (600⁰С температура-сында) және эксикаторда салқындатылған өлшенген фарфор тигельге саламыз, 1 мл күкірт қышқылына *P* малып, құм моншасында қышқыл буы жойылғанша абайлап араластырамыз. Тигельді муфель пешіне салып, 600⁰С температурада қара дақтар жойылғанша қыздырады. Қыздыру аяқталғаннан кейін эксикаторда салқындатып, өлшейді.

Ауыр металлдар. Анықтауды ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8 сәйкес жүргізеді. 0,01% (100 ppm) көп емес.

Қыздырғаннан кейінгі қалдықты (сульфаты күл) 5 мл 615 г/л аммоний ацетатының *P* ерітіндісінде ерітеді. Алынған ерітіндіні күлсіз фильтра арқылы, 100 мл колбаға сүзеді, 5 мл сумен *P* шайып фильтратты сумен 100 мл жеткізеді.

Зерттелетін ерітінді. 12 мл алынған ерітінді ауыр металлдарға (А әдісі) тесттен өтуі тиіс.

Салыстыру ерітіндісі (эталон). 10 мл қорғасынның эталонды ерітіндісін (1 ppm)*P* және 2 мл зерттелуші ерітіндіні араластырамыз.

Еркін ерітінді 10 мл су мен 2 мл зерттелуші ерітіндіні араластырамыз.

Әрбір ерітіндіге 2 мл буфер ерітіндісін (рН 3,5) *P* қосып, араластырамыз. Алынған қоспаны, 1,2 мл тиоацетамидті реактиві *P* бар пробиркаға құйып, тез арада араластырамыз. 2 минуттан кейін ерітіндіні тестілейді.

Жүйенің жарамдылығы: салыстыру ерітіндісі (эталон) еркін ерітіндімен салыстырғанда ашық – қоңыр түсті болуы тиіс.

Нәтижесі: зерттелетін ерітіндінің қоңыр түске боялуы салыстыру ерітіндісі (эталоннан) қарқынды болмауы тиіс.

Зерттелетін ерітіндінің боялуы эталонды ерітіндінің бояуынан аспауы тиіс, яғни экстракттағы ауыр металлдар құрамы 0,01% (100 ppm) аз болмауы тиіс.

Қышқылды саны – 80 жоғары емес. Анықтауды ҚР МФ I, т. 1, 2.5.әдісі бойынша жүргізеді.

Жуылу саны – 215 көп емес. Анықтауды ҚР МФ I, т. 1, 2.5.6) әдісі бойынша жүргізеді.

Жанама қоспалар. Алкалоидтар. Гравиметрия әдісі . 0,03% жоғары емес.

Флавоноидтар суммасын сандық анықтау. 1,0 г экстракты шлифы бар колбаға саламыз, 10 мл аммиактың концентрацияланған ерітіндісімен сулап, түнге қалдырады. 100 мл хлороформ қосып, араластырып, кері тоңазытқышы бар су моншасында 30 минут көлемінде қыздырады. 30 минуттан кейін сүзіп,

қайтадан 100 мл хлороформ қосып, тағыда су моншасында 30 минут қыздырады. Қатпарлы сүзгіш арқылы шлифы бар колбаға сүзеді. Хлороформды айдап, қалдықты салқындатады. 25 мл 0,1 М хлор сутекті қышқылды қосып, су моншасында қыздырып, шыны таяқшамен мұқият араластырады, салқындатып, салқындатылған ерітіндіні қағаз сүзгіш арқылы сыйымдылығы 100 мл бөлгіш воронкаға сүзеді. 0,1М хлор сутекті қышқыл ерітіндісімен экстракциялау процедурасын тағы да екі рет 25 мл порциямен қайталайды. Сол қағаз сүзгіш арқылы бөлгіш воронкаға сүзеді. Бөлгіш воронкаға 10 мл хлороформды қосып, мұқият араластырып, қабаттануын күтеді, алынған хлороформ қабатын алып тастайды. Бөлгіш воронкада қалған ерітіндіні аммиак ерітіндісімен эмбебап индикатор бойынша сілтілі реакцияға дейін бейтараптандырады.

Бөлгіш воронкадағы бейтараптанған ерітіндіге 10 мл хлороформ қосады, екі минут ішінде мұқият араластырып, қабаттануын күтеді. Хлороформды экстракты, алдын ала өлшенген, 10 г сусыз натрий сульфаты салынған буландырғыш табаққа қағаз сүзгіш арқылы сүзеді. Экстракцияны 10 мл хлороформ порциясымен тағы да екі рет жүргізеді. Хлороформды су моншасында буландырып, кептіргіш шкафта 100-105 °С температурада тұрақты массаға дейін кептіріп, эксикаторда салқындатып, өлшейді.

Сандық анықтау. Анықтауды ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25 сәйкес жүргізеді, ультра күлгін және көрінетін спектр аймағында абсорбционды спектрофотометрияны әдіс бойынша жүргізу 2 тарауда көрсетілген. .

Гиперозидке есептегендегі флавоноидтар суммасының пайыздық көрсеткішін келесі формуламын (X) есептейді:

$$x = \frac{D \cdot 1,25}{m}$$

бұл жерде

D – зерттелуші ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

m – граммен зерттелуші ерітінді аспасының массасы.

Гиперозидтің салыстырмалы сіңіру көрсеткіші 500 тең.

Гиперозидке есептегендегі (C₂₁H₂₀O₁₂; M. 464,40) қою экстракттағы флавоноидтар суммасы 0,25 % кем емес болуы тиіс.

Микробиологиялық тазалығы. (ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 1, 2.6.13.) микробиологиялық тазалыққа зерттеу тіршілікке қабілетті бактериялар мен саңырауқұлақтарды санды анықтаудан және де стерильді дәрілік заттарда болмауға тиіс микроағзалардың белгілі түрлерін анықтаудан тұрады. Оларға жатады: *Bacillus subtilis* (B. cereus), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

10 г немесе 10 мл зерттелуші дәрілік затты натрий хлоридімен және рН 7.0 пептонмен буфер ерітіндісінде суспензиялайды. Суспензияны 1:10 қатынасында жасайды. Диаметрі 9 см Петри табақшасына 15 мл-ден 45-тен 50°С дейінгі температурада, соя-казеинді агарды немесе Сабуро-декстрозды агарды енгізіп, қоректендіргіш орталарды қатырады. Зерттелуші қоспаның 1 мл (1:10) 45 °С жоғары емес температураға дейін салқындатылған 4 мл агарланған қоректендіргіш ортасы бар пробиркаға салады. Пробиркадағыны тез

араластырып, коректендіргіш ортасының бірінші қабаты дайындалған, Петри табақшасына салады. Петри табақшасын тез сілкі арқылы коректендіргіш ортаның жоғарғы қабатын біркелкі етіп таратады. Әрбір сығынды үшін коректендіргіш ортасы бар үш петри табақшасын дайындайды.

Соя-казеин агары бар табақшаларды 30-35°C температурасында 5 тәулік инкубациялайды, Сабуро-декстрозним агары бар табақшаларды 20-25°C температурада 7 тәулік бойы инкубациялайды. Әрбір коректендіргіш орта үшін колонияның орташа арифметикалық санын есептеп, дәрілік заттың бір граммында КОЕ санын анықтайды.

Экстракт ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В санатының талаптарына сәйкес келуі тиіс.

1 г препарата 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 саңырауқұлақтар (суммалы), 10^2 энтеробактериялар және кейбір грам теріс бактериялар болуына рұқсат етілген. 10г препаратта *Salmonella* болуы, 1 г экстракта *Escherichia coli* болуына рұқсат етілмейді.

Орамасы. 1 немесе 2 кг БВ-1000-63-ОС немесе БВ-2000-90-ОС, ОСТ 64-2-71-80 бойынша шыны банкалары. Банкаларды 1.1 типті төсемесі бар 2.1 типті ОСТ 64-2-87-81 немесе ТУ 64-2-269-78 пластмасты қақпақтармен бұрап жабады. Қақпағы мен банканың жоғарғы жағын МемСТ 1341 бойынша пергаментпен жабады, МемСТ 6309 бойынша мақтадан жасалған жіппен байлап, МемСТ 23683 бойынша парафин құяды.

Банкаға МемСТ 7625 бойынша этикеткалы қағаздан этикетка жапсырады.

Әрбір банканы МемСТ 8273 бойынша қаптама қағазына орап, МемСТ 7625 бойынша этикеткалы қағаздан этикетка жапсырады.

Топтық және тасымалдағыш ыдыс МемСТ 17768 сәйкес.

Таңбалануы. Этикетканың бекітілген макетін кара.

Тасымалдауы. МемСТ 17768 сәйкес.

Сақтауы. Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 30 °С температурадан жоғары емес.

Сақтау мерзімі. 2 жыл.

Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының спецификациясы 4.8. кестеде көрсетілген.

Кесте 4.8 - Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының спецификациясы

Сапа көрсеткіші	Ауытқу нормалары	Сынау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар қара – қоңыр түсті жақпа тәрізді масса.	Органолептикалық
Ерігіштігі	Аздап салмақ түзе отырып 90% спиртте (1:10) ериді .	ҚР МФ I, т. 1, 1.4
Идентификациясы :		

4.8- кестенің жалғасы

1	2	3
Флавоноидтар	Хроматограммада рутин мен кверцетин дегейінде зоналар байқалады.	ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27, жұқа қабатты хроматография
Жартылай әдіспен суды анықтау	4,50% көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.5.12
Сульфатты күлі	5,00% көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.14
Ауыр металдар	0,01% (100 ppm) көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8
Қышқылды саны	80 көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.5.1
Сабындану саны	215 көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.5.6
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В санатына сәйкес болуы тиіс. 1 г препаратта 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 санырау-құлақтар (суммалы), 10^2 энтеробактериялар және кейбір грамм теріс бактериялар болуына рұқсат етілген. 10 г препаратта Salmonella болуы, 1 г экстракта Escherichia coli болуына рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Жанама қоспалар	0,030% көп емес	ҚР МФ I, т. 1,
Санды анықтау флавоноидтар	2,5 % аз емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25, Абсорбционды спектрофотометрия ультра күлгін және көзге көрінетін спектрде
Орамдамасы	1 және 2 кг МемСТ 5717- 91 сәйкес шыны банкалар. Банкаларда 3 % аз емес кеңістік болуы тиіс.	АНҚ сәйкес
Таңбалануы	Этикетканың бекітілген макетін қара.	АНҚ сәйкес
Тасымалдауы	МемСТ 17768-90Е сәйкес .	МемСТ 17768-90Е.
Сақталуы	Ауа кірмейтін контейнерде, жарықтан қорғалған жерде, 20°C температурадан жоғары емес.	МемСТ 17768-90Е.

4.8- кестенің жалғасы

1	2	3
Жарамдылық мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Гепатопротекторлы, қабынуға қарсы	АНҚ сәйкес

4.4 Түйетікен шөбінің қою экстрактысын грануляциялау процессін зерттеу

Күрделі көпкомпонентті құрамына байланысты табиғи экстракттар жоғары гигроскопиялық субстанцияларға жағады, сондықтан, біздің алдымыздағы тапсырма ылғалданған заттардың тұрақтылығын арттыру, олардың гигроскопиялығын төмендету. Оған гранула түрінде рациональды дәрі қалыбын жасау арқылы қол жеткізуге болады, оларды қолдану, мөлшерлеу ыңғайлы, дәрілік заттың тез еруіне, дәмін жақсартуға ықпал етеді, сақтау, кезінде тұрақтылықты қамтамасыз етеді және гигиеналық тұрғыдан пайдалану қолайлы.

Өртүрлі қатынаста келесі толықтырғыштар енгізілген біркатар құрамдар жасалды: картоп крахмалы, лактоза, микрокристаллды целлюлоза (МКЦ), метилцеллюлоза (МЦ). Түйетікеннің қою экстрактысын 100 г грануляциялық массаға 50 г көлемінде енгізді. Өсімдік экстракттарының негізінде алынған гранулалардың гигроскопиялық екендігін ескере отырып, жасалған дәрі қалыбына ылғалды ұстап тұратын зат – аэросил енгізілген. Аэросилдің қажетті мөлшері сараптамалық жолмен анықталды және 0,5% құрайды. Грануляттар құрамы 4.9 кестеде көрсетілген.

Кесте 4.9 - Грануляттардың сараптамалық үлгілерінің құрамы

Компоненттер атауы	Құрамы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Құрғақ түйетікен экстрактысы	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Лактоза	48,5						28,5	20	28,5	20
МЦ		48,5			28,5	20			20	28,5

4.9 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Картоп крахмалы			48,5		20	28,5	20	28,5		
МКЦ				48,5						
Аэросил	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Кальция стеарат	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Қою экстракттардың жоғары тұтқырлығы салдарынан катты дәрі түрлерін: таблеткалар мен гранулаларды жасауда байланыстырғыш және қалып түзгіш заттар ретінде қолданады.

Бірақ ылғалдылығы жоғары болғандықтан, оларды өлшеу қиындығы нақты емес мөлшерлеуге алып келуі мүмкін. Сондықтан грануляциялық қоспаны дайындау алдында, тұтқырлығын азайту мен мөлшерлеу нақтылығын арттыру мақсатында экстракты 40°C температурада қыздырады.

Грануляциялық массаға қойылатын талаптар, оның иілгіштігі, жабысқақтық қасиетінің болмауы, сонымен бірге ол гранулятор тесігі арқылы жақсы өтуі тиіс. Грануляцияны тор тесігі 2 мм болатын, зертханалық грануляторда жүргізді.

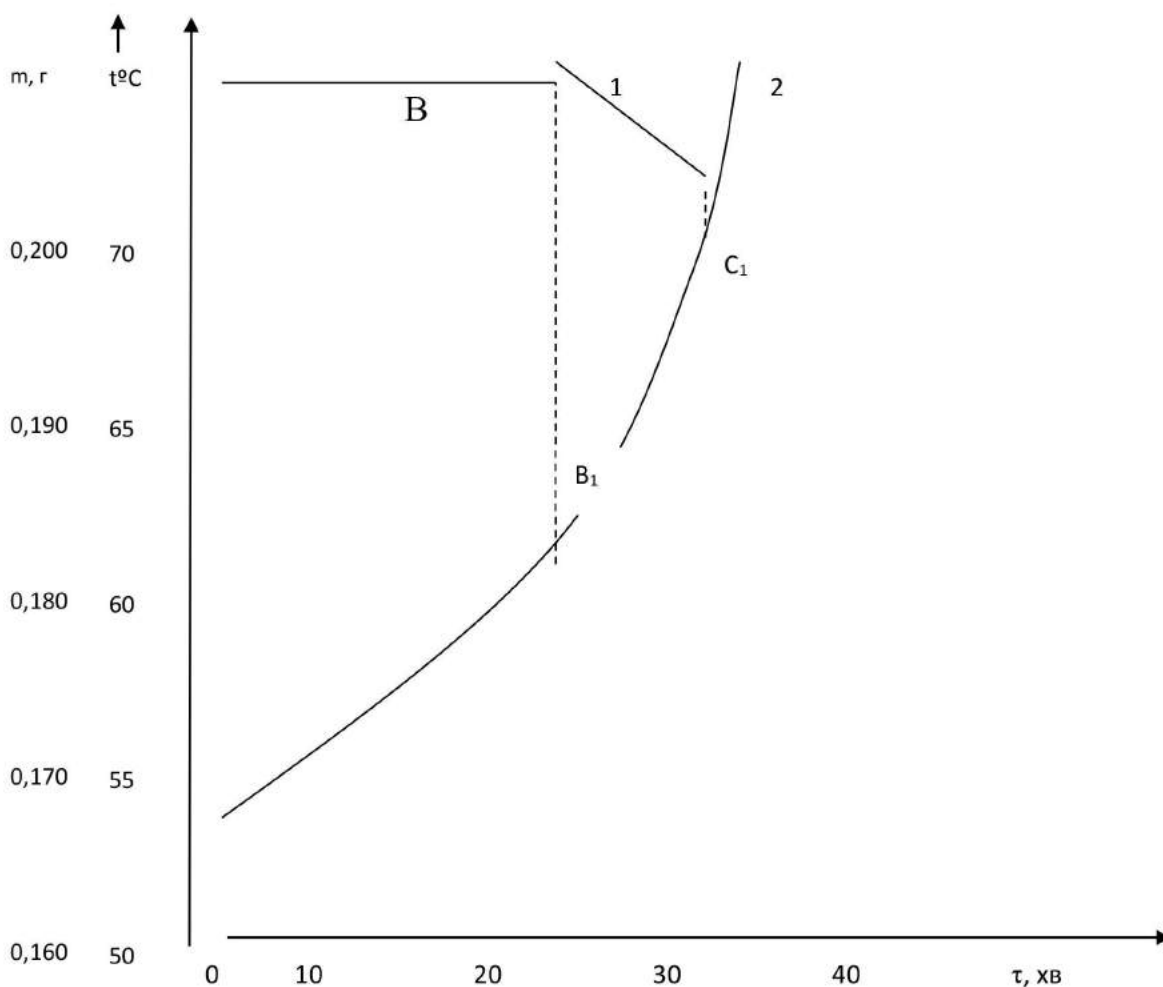
Алынған гранулятты кептіргіш шкафта 55±5°C температурада, 5 сағат көлемінде кептіреді. Алынған өнімді тесік диаметрі 2 мм сүзгіштен өткізді, тесік диаметрі 0,5 мм № 05 елек арқылы елеп, гранулят массасының 1% құрайтын кальций стеаратпен көмкереді.

Ылғалды гранулятты кептіру параметрін таңдау дайын өнімнің сапа көрсеткіштеріне ықпал етеді. Жоғары температура әсерінен ДӨЗ құрамындағы термолабильді заттар, ыдырап, ақуыздар денатурациясы мен эфир майлары фракцияларының ұшуы болады.

Сондықтан ылғалды гранулятты кептірудің температуралық параметрін таңдауда шикізаттың химиялық құрамын ескеру қажет. Одан басқа, гранулятты кептіру кезінде гранула қабатының қалыңдығын ескеру қажет.

Бұйра түйетікен шөбінің ұнтағы негізінде грануланған препараты жасау кезінде, 2 бөлімінде көрсетілген, әдіс бойынша кептіру режимінің параметрлеріне зерттеу жүргізілген.

Гранулалар термограммасы 4.2 суретте көрсетілген. ОУ осі бойынша температура өсімі көрсетілген, ал ОУ1 осі бойынша – осы параметрдегі гранулят массасының жоғалуы (температура-уақыт).



- 1 – қыздыру кезінде уақыттың салмақты жоғалтуға тәуелділік қисық сызығы
- 3 – температура өсімінің уақытқа тәуелділігінің қисық сызығы

Сурет 4.2 - Бұйра түйетікен шөбінің экстрактысы негізінде грануланы кептіру термограммасы

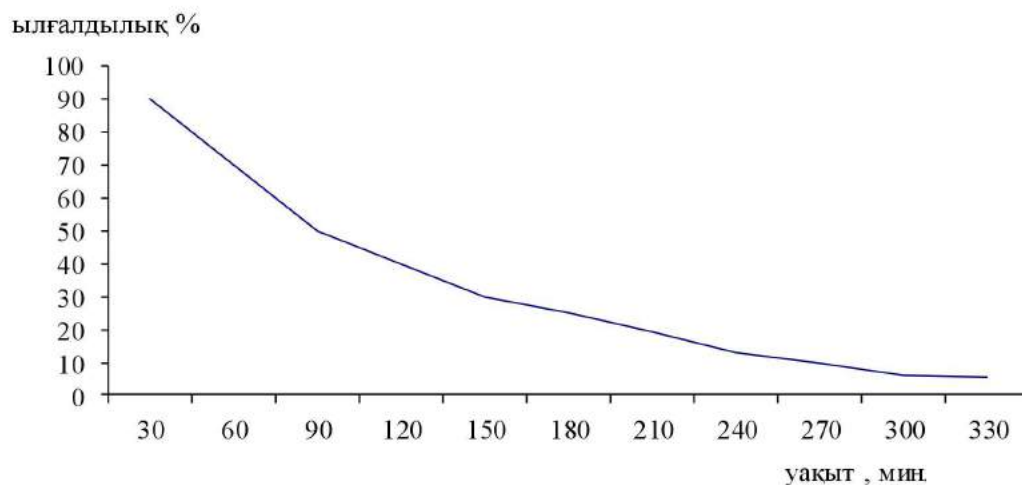
АС қисық сызығындағы тіке сызықты бөлігі 40⁰С температурада қыздыру кезіндегі салмақты жоғалтуды көрсетеді. Осындай температураға дейін ылғалдылықты жоғалту елеусіз болады, сондықтан гранулаларды кептіру 40С температураға жеткен кезден басталады.

BC сызығы гранулалардың 40-тан 60⁰С дейінгі температурада ылғалдылықты қарқынды жоғалтуын көрсетеді. Ары қарай температураны арттырған жағдайда, гранулалардың ылғалдылығын жоғалтуы елеулі түрде өзгереді.

Флавоноидты қосылыстар 60⁰С жоғары температурада химиялық өзгерістерге ұшырайтыны белгілі. Сондықтан, зерттеу нәтижесінде таңдалған

температуралық режим дайын өнімнің сапалық сипаттамасына негативті әсер етпейді.

Кептіру кезінде гранула қабатының қалыңдығын таңдау кезінде, қабаттың оптимальды қалыңдығы 1,5 см көп емес екендігі дәлелденді. Гранулаларды кептіру процессінің графикалық сипаттамасы 4.3 суретте көрсетілген.



Сурет 4.3 - Гранулятты кептіру кинетикасының графикалық сипаттамасы

Гранулалар 300 минут көлемінде қалдық ылғалдылығы 7,3% жеткенге дейін ылғалдылығын жоғалтады, содан кейін ылғалдылығын жоғалту баяулайды және ары қарай кептіру тиімсіз болады.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесі бойынша қажетті қалдық ылғалдылығы бар гранулятты алу үшін келесі параметрлерді нұсқауға болады: температура $C^{\circ}5\pm55$, кептіру уақыты 10 ± 300 мин., гранула қабатының қалыңдығы 3 ± 13 мм.

Сонымен бірге, біз фракциялық құрамына, көлемдік тығыздығына, ыдырауы мен гранулалардың сусымалдығына толықтырғыштың әсерін зерттедік. Зерттеу нәтижелері 4.10 кестеде көрсетілген.

Кесте 4.10 - Қою түйетікен экстрактысынан дайындалған грануляттың технологиялық қасиеттері.

Құрамы	Гранулометриялық құрамы, %		Сусымалдылығы, г/с	Ыдырауы, мин	Қалдық ылғалдылығы, %	Ысқылауға тұрақтылығы %	Көлемдік тығыздығы, г/см ³
	2,0-1,0	1,0-0,5					
1	2	3	4	5	6	7	8
Құрам 1	53,28	35,52	3,6	4,1	1,82	95,7	0,31
Құрам 2	44,27	41,43	3,8	3,8	2,33	98,1	0,33
Құрам 3	57,50	37,50	5,6	4,3	1,92	89,3	0,29
Құрам 4	62,80	22,62	5,2	3,6	2,29	79,6	0,27

4.10 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
Құрам 5	80,56	14,52	4,9	3,8	1,77	98,4	0,29
Құрам 6	50,63	31,65	6,0	3,6	1,80	94,4	0,28
Құрам 7	38,10	40,32	5,6	4,0	2,18	88,0	0,29
Құрам 8	62,82	22,60	5,9	2,9	1,82	99,6	0,28
Құрам 9	78,46	12,59	5,6	3,1	1,89	97,2	0,27
Құрам 10	70,13	16,53	5,0	3,4	2,31	96,8	0,31

Жүргізілген зерттеулер, бұйра түйетікеннің қою экстрактысында ылғалдылық құрамы > 20% болса, оны сіңіру үшін көмекші заттардың елеулі саны қажет екендігін көрсетеді. Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының оптимальды ылғал құрамы 18-20% шамасында.

Зерттеулер барлық грануляттарда тиісті фракциялық құрамы, себілудің қанағаттанарлық көрсеткіштері, ыдырауы бойынша ҚР МФ талаптарына сәйкес екендігін көрсетті. Бірақ төзу тұрақтылығына талаптары тек № 8 құрамда ғана сәйкес болды.

Сондықтан, зерттеу нәтижелері ҚР МФ талаптарына сәйкес келуін қамтамасыз ететін, гранулалардың оптимальды құрамын негіздеуге мүмкіндік берді. Гранулалар құрамы 4.11 кестеде көрсетілген.

Кесте 4.11 - Бұйра түйетікеннің қою экстрактысынан жасалған гранулалардың құрамы

№ р\н	Компонент атауы	Жоғалтуын ескере отырып, 100,0 с шаққандағы саны, г
1	Қою түйетікен экстрактысы	50,0
2	Лактоза	20,0
3	Қартоп крахмалы	28,5
4	Аэросил	0,5
5	Кальция стеарат	1,0

4.5 Бұйра түйетікен шөбінің экстрактысы негізінде гранулаларды алу технологиясы

«Гепатогран» шартты атауымен бұйра түйетікен шөбінің экстрактысы негізінде гранула алудың технологиялық схемасы 4.4. суретте көрсетілген және келесі кезеңдерден тұрады: шикізатты дайындау, грануляциялық масса дайындау, гранулалау мен кептіру, калибровка, грануланы опалау мен стандарттау, гранулаларды сашеттерге орамдау, сашеттерді қаптамаға орамдау, орамаларды топтық ыдысқа қаптау.



Сурет 4.4 - «Гепатогран» гранулаларын өндіру технологиялық процессінің схемасы

4.6 Қою түйетікен экстрактысының негізде дайындалған гранулаларды стандартизациялау

Алынған гранулалардың стандартизациясын келесі көрсеткіштер бойынша жүргізілді: сипаттамасы, өзі екендігі, гранула өлшемі, кептіру кезіндегі салмағын жоғалтуы, ыдырауы, еруі, массаның біркелкілігі, құрамының біркелкілігі, микробиологиялық тазалығы, санды анықтауы.

Сипаттамасы. Бұйра түйетікеннің қою экстрактысының гранулалары дұрыс емес сфералы пішінді, қара – қоңыр түсті өзіне тән иісі бар. Гигроскопиялық (ҚР МФ, т. 1, «Гранулалар» жалпы мақаласы) .

90 % спиртта, Р(1:10) аздап тұнба түзіп ериді. (ҚР МФ т.І, 1, 4)

Грануланьң идентификациясын жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргіздік (ҚР МФ І, т. 1, 2.2.27).

Зерттелетін ерітінді . 0,100 г гранулань 25 мл 96% спиртта Р ерітеді.

Салыстыру ерітіндісі 5 мг кверцетин Р және 5 мг рутинді Р 5 мл 96% спиртта Р ерітеміз.

Силикагель қабаты бар ЖҚХ пластинкасының старт сызығына жолақ түрінде 20 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін жағамыз. Мұздай сірке су қышқылы Р – су Р – этилацетат Р (20:20:60) еріткіштер жүйесі бар камераға пластинканы саламыз. Еріткіштер сызығы старт сызығынан 10 см өткен кезде пластинканы камерадан шығарып, ауада кептіреді, алюминий хлоридінің 5% спиртті ерітіндісін шашып, 10 мин көлемінде дақтар пайда болғанша кептіріп, УК – сәулесінде қарайды.

Төменде зерттелуші ерітінді мен салыстру ерітіндісінің хроматограммалардағы зоналар реті көрсетілген. Зерттелуші ерітінді хроматограммасында қосымша зоналар анықталуы мүмкін.

Кесте 4.5 - Бұйра түйетікен экстрактысының гранулаларын идентификациялау нәтижелері

Пластинканың жоғарғы бөлігі	
кверцетин: финиш сызығында ашық-сары флюоресценция	Финиш сызығында ашық-қызыл зона
рутин: сұр – көк – жасыл зона	Сұр – көк – жасыл зона (рутин)
	Старт сызығыннда аспан көк флюоресценция зонасы
Салыстыру ерітіндісі	Зерттелуші ерітінді

Санды анықтау. Анықтауды ҚР МФ І , т. 1, 2.2.25 сәйкес жүргізді. *Сандық анықтау.* Ультра күлгін және көрінетін спектр аймағында абсорбционды спектрофотометрияны әдіс бойынша жүргізу 2 тарауда көрсетілген. .

Гиперозидке есептегендегі флавоноидтар суммасының пайыздық көрсеткішін келесі формуламын (X) есептейді:

$$x = \frac{D \cdot 1,25}{m}$$

бұл жерде

D – зерттелуші ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

m – граммен зерттелуші ерітінді аспасының массасы.

Гиперозидтің салыстырмалы сіңіру көрсеткіші 500 тең. .

Гиперозидке есептегендегі (C₂₁H₂₀O₁₂; M. 464,40) қою экстрактағы флавоноидтар суммасы 1,20 % кем болмауы тиіс.

Ыдырауы (ҚР МФ т.1. 2.9.1) Анықтауды 0,5 мм өлшемді торды пайдала отырып, 0,5 г аспадан жүргізеді. Гранулалар басқа нұсқаулықтар болмаса, 15 минут ішінде ыдырауы қажет.

Гранулалар өлшемі (ҚР МФ т.1. 2.9.12). анықтауды «Торлы талдау» тарауының талаптарына сәйкес жүргіземіз. Гранулалар өлшемі 0.5 - 2.5 мм шамасында болуы тиіс. Майда және ірі гранулалар саны жалпы 5% аспауы тиіс.

Құрамының біркелкілігі (ҚР МФ т.1. 2.9.5) бір мөлшерлі каптаманың салмағы 0,93-1,08 г шамасында болуы тиіс.

Микробиологиялық тазалығы . (ҚР МФ I, т.1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 1, 2.6.13.) В 1 г препарата 10⁴ аэробты бактериялар , 10² саңырауқұлақтар (суммалы), 10²энтеробактериялар және кейбір грамм теріс бактериялар болуына рұқсат етілген. 10 г препаратта *Salmonella* болуы, 1 г экстракта *Escherichiacoli* болуына рұқсат етілмейді.

Сақтауы. Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 30 °С температурадан жоғары емес.

Сақтау мерзімі. 2 жыл.

Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы гранулаларының спецификациясы 4.13. кестеде көрсетілген.

Кесте 4.13 - Бұйра түйетікен қою экстрактысынан дайындалған гранулаларының спецификациясы

Сапа көрсеткіші 1	Ауытқу нормалары 2	Сынау әдістері 3
Сипаттамасы	Гранулалары дұрыс емес сфералы пішінді, қара – қоңыр түсті өзіне тән иісі бар.	Органолептикалық
Ерігіштігі	90 % спиртте, Р(1:10) аздап аспа пайда бола отырып ериді	ҚР МФ I, т. 1, 1.4
Идентификациясы		
Флавоноидтар	Хроматограммада рутин мен кверцетин деңгейінде зоналар байқалады.	ГХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27, жұқа қабатты хроматография
Ылғалдылығы	3% көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8
Ыдырауы	15 мин. көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8
Гранула өлшемі	0,5 - 2 мм шамасында	ҚР МФ I, т. 1, 2.9.12

4.13 – кестенің жалғасы

1	2	3
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В санатына сәйкес болуы тиіс. 1 г препаратта 10^4 аэробты бактериялар, 10^2 саңырауқұлақтар (суммалы), 10^2 энтеробактериялар және кейбір грамм теріс бактериялар болуына рұқсат етілген. 10 г препаратта Salmonella болуы, 1 г экстракта Escherichia coli болуына рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13
Санды анықтау: - флавоноидтар	1.2 % аз емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25, Абсорбционды спектрофотометрия ультра күлгін және көзге көрінетін спектрде спектра
Құрамының біркелкілігі	85 - 115%	ҚР МФ I, т. 12.9.6
Контейнер құрамының салмағы	0,93 - 1,08 г	ҚР МФ I, т. 12.9.6
Орамдамасы	МемСТ 17527- 2003 сәйкес 1 г полимерлі қаптама сашеттері немесе фильтр – пакеттер	АНҚ сәйкес
Таңбалануы	Этикетканың бекітілген макетін кара.	АНҚ сәйкес
Тасымалдауы	МемСТ 17768-90Е сәйкес	МемСТ 17768-90Е.
Сақталуы	Ауа кірмейтін контейнерде, жарықтан қорғалған жерде, 20 °С температурадан жоғары емес.	МемСТ 17768-90Е.
Жарамдылық мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Гепатопротекторлы, қабынуға қарсы	АНҚ сәйкес

Гранулалар тұрақтылығын анықтау бойынша зерттеулерді табиғи шарттарда орындадық. Сақтауға гранулалардың 5 сериясы салынды, оларды әр

6 ай сайын талдап тұрдық. Бақылау процессінде АНҚ жобасына сәйкес, гранулалардың негізгі көрсеткіштерін зерттедік. Зерттеу нәтижелері 4.14 кестесінде көрсетілген. Жасалған препараттың 24 ай көлемінде тұрақты екендігі анықталды.

Кесте 4.14 - Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы гранулаларының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері

Көрсеткіш	Сақтау мерзімі, ай .					АНҚ талаптарына сәйкестігі
	Зерттеу бастамасы	6	12	18	24	
Сыртқы түрі	Гранулалар кара – қоңыр түсті өзіне тән иісі бар.					Сәйкес
Ылғалдылығы, (3 % көп емес)	2,04±0,02	2,16±0,05	2,22±0,03	2,38±0,04	2,51±0,04	Сәйкес
Ыдырауы (15 мин көп емес)	3,5 мин	3,2 мин	3,1 мин	3,3 мин	2,9 мин	Сәйкес
Гранула өлшемі (0,5-2,5 мм)	Гранулалардың негізгі фракциясы 1,5 – 1,8 мм					Сәйкес
Флавоноидтар идентификациясы	+	+	+	+	+	Сәйкес
Құрамының біркелкілігі	98,6±0,24	98,2±0,20	97,8±0,19	97,2±0,20	96,9±0,20	Сәйкес
Флавоноидтардың сандық құрамы (1,2 төмен емес)	1,25±0,04	1,25±0,03	1,23±0,10	1,22±0,08	1,22±0,06	Сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

4 бөлім бойынша тұжырым

1. Белсенді заттарды бөліп алуға арналған Бұйра түйетікен шөбінің технологиялық параметрлері зерттелді, соның ішінде көлемінің ұлғаю коэффициенті мен ішкі шырынның пайда болу коэффициенті, әртүрлі экстрагенттерді сіңіру коэффициенті, меншікті, салмақтық және көлемді шикізат массасы, кеуектілігі, шикізаттың еркін көлемі анықталды.

2. Бұйра түйетікен шөбінен ББЗ экстракциялау процессіне, яғни экстрактивті және әсер етуші заттардың шығуына әсері анықталды. Шикізаттың ұсақталу деңгейінің, экстрагент табиғатының, экстрагент – шикізат қатынасының әсері анықталды.

3. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде түйетікеннің қою экстрактысын алу технологиясы мен оны стандартизациялау әдісі жасалды.

4. Қатты дәрілік қалып – бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары жасалды, олардың технологиялық қасиеттері, дәрі қалыбы стандартизациясының параметрлері мен оның тұрақтылығы анықталды.

5 ТҮЙЕТІКЕН ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗІНДЕГІ ГРАНУЛАЛАРДЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТІН ЗЕРТТЕУ

5.1 Түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының жедел токсикалығын анықтау

Түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының жедел токсикалығын (LD₅₀) Т.В. Пастушенко экспресс – әдісіне сәйкес зерттелуші заттың қауіпсіздігі туралы ақпарат алу мақсатында анықталды [18,49].

Түйетікеннің қою экстрактысының жедел токсикалығын асқазанға енгізу арқылы жануарлардың екі түрінде: ақ тексіз тышқандар мен ақ тексіз егеуқұйрықтарда зерттедік.

Тышқандарды зерттеу нәтижелері 5.1. кестесінде көрсетілген.

Кесте 5.1 - Асқазанға енгізу арқылы тышқандарда бұйра түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының жедел токсикалығын зерттеу

	Жануарлардың өлімі /жануарлардың саны				
	Мөлшері , мг/кг				
	500	1000	2000	4000	5000
Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Кестеде, зерттеу жүргізілген 14 күн ішінде түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының зерттелген дозаларының бірде – біреуінен жануардың өлімі тіркелмегені көрініп тұр. Сараптама тобының жануарлары бақылау тобының жануарларынан айырмашылығы болмады. Барлық жануарлар белсенді, тәбеті жақсы, жүндері тегіс болды.

Берілген нәтижелерді растау үшін сызықты емес тышқандарға асқазан ішіне бір рет енгізу арқылы сараптама жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 5.2. кестесінде көрсетілген.

Кесте 5.2 - Асқазанға енгізу арқылы егеуқұйрықтарға бұйра түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының жедел токсикалығын зерттеу

	Жануарлардың өлімі /жануарлардың саны				
	Мөлшері , мг/кг				
	500	4000	5000	6000	6500
Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Нәтижесі көрсеткендей, егеу құйрықтарға түйетікеннің қою экстрактысын бір рет пероральды енгізу жануарлардың өліміне алып келмеді.

Жануарлардың сараптама тобын бақылау түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының токсикалық әсері жоқтығын дәлелдейді. К.К. Сидоровтың [5] жіктеуіне сәйкес зерттелген түйетікеннің қою экстрактысы және гранулалары мүлдем токсикалық емес зат.

5.2 Түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу

Зерттелетін түйетікеннің қою экстрактысының және гранулаларының фармакологиялық белсенділігін зерттеуді қабынуға қарсы белсенділікті бағалаудан бастадық.

Зерттеулер циклооксигеназалық және липооксигеназалық жүйелердің әсерін бағалау үшін, каррагенин мен зимозан инъекциясынан туындаған, жедел экссудатты қабыну үлгісінде жүргіздік. Зерттеулер массасы 220-250 г сызықты емес жынысты жетілген егеуқұйрықтардың – аталықтарына жүргізілді. Зерттеу әдістемесі 2 тарауда көрсетілген.

Зерттеу нәтижесі 5.3. кестеде көрсетілген.

Кесте 5.3 - Каррагенин ісігі үлгісінде түйетікеннің қою экстрактысының қабынуға қарсы белсенділігі

Сынақ шарттары	Бақылау патологиясы	Түйетікеннің қою экстрактысы			Түйетікен экстрактысының гранулалары			Карсил, 25мг/кг	Натрий диклофенаг, 8мг/кг
		10мг/кг	25мг/кг	50мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	100мг/кг		
Ісік көлемі, шарт. бірл.	15,01±1,08	11,5 ±1,41***	10,0±0,64*/***	12,1±1,17**	12,5±1,23**	9,9±0,34*/***	12,8±1,22**	10,98 ±1,31	7,8±0,51*
Қабынуға қарсы белсенділік, %	-	23,3	32,8	20,1	21,6	33,1	20,9	26,8	48,0

* - бақылау қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05);
 ** - карсил қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05).
 *** - ортофен қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05)

Алған деректер, түйетікеннің қою экстрактысының жедел каррагининді қабыну шарттарында орташа қабынуға қарсы белсенділік танытатынын дәлелдеді: натрий диклофенагы (48%) > түйетікеннің қою экстрактысы , 25 мг/кг (32,8%) > карсил, 25 мг/кг (26,8) > түйетікеннің қою экстрактысы, 10 мг/кг (23,3%)> түйетікеннің қою экстрактысы , 50 мг/кг (20,1%).

Зерттелген түйетікеннің қою экстрактысы мен гранулаларының 25 мг/кг мөлшерінде елеулі антиэкссудативті әсер етеді және қабыну процессін 32,8% төмендетеді. Берілген мөлшерде қабынуға қарсы тиімділігінің деңгейі бойынша, зерттелген түйетікеннің қою экстрактысы салыстыру препараты 25 мг/кг мөлшеріндегі карсилдан асып түседі (антиэкссудативті тиімділігі 26,8%), бірақ 8 мг/кг мөлшерінде 48,0% дейін ісікті азайтатын натрий диклофенагына жетпейді. 10 мг/кг және 50 мг/кг мөлшеріндегі түйетікеннің қою экстрактысының қабынуға қарсы тиімділігі 25 мг/кг мөлшеріндегі карсилдің әсерінен статистикалық айырмашылығы жоқ.

Егеуқұйрықтарда зимозанды ісікті субплантарлы 0,1 мл 2% зимозан суспензиясын енгізу арқылы жүзеге асырған [1]. Зерттеу әдісі 2 тарауда көрсетілген. Зерттеу нәтижелері 5.3 кестесінде көрсетілген.

Кесте 5.5 - Зимозанды ісік үлгісінде түйетікеннің қою экстрактысының қабынуға қарсы белсенділігі

Сынақ шарттары	Бақылау патологиясы	Түйетікеннің қою экстрактысы 25мг/кг	Түйетікен экстрактысы мен гранулалары 50мг/кг	Карсил, 25мг/кг	Кверцетин, 50мг/кг
Ісік көлемі , шарт. бірл.	15,01±1,08	10,51±0,41*	11,21±0,32*	10,91±0,47*	9,17±0,786*
Қабынуға қарсы белсенділік, %	-	1429,9 8	30,	27,31	38,90
* карсил қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05). *** кверцетин қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05)					

5.5 кестесінде келтірілген деректер, 25 мг/кг мөлшеріндегі түйетікеннің қою экстрактысының зимозаннан туындаған экссудативті қабынудың дамуын шектеу қабілеттілігін дәлелдейді, бұл зимозанды ісіктің бастапқы кезеңінде басты роль атқаратын липооксигеназа белсенділігін тежеумен байланысты болуы мүмкін.

Зимозанды қабыну кезінде қабынуға қарсы белсенділік деңгейі бойынша зерттелген заттарды келесідей орналастыруға болады: кверцетин, 50 мг/кг (38,90%) > түйетікеннің қою экстрактысы ,25 мг/кг (29,98%) > карсил ,25мг/кг (27,31%).Зерттелетін түйетікеннің қою экстрактысын енгізу бақылау жануарларына қарағанда ісікті 29,98% дейін азайтты. Референс препараты силибор да, ісікті шынайы азайтты, бірақ белсенділігі жағынан түйетікеннің қою экстрактысы басымырақ болды, ал кварцетин қабынуға қарсы әсері

бойынша белсендірек болды (антиэкссудативті белсенділігі 38,90%). Сонымен, түйетікеннің қою экстрактысы қабынудың лейкотриенді механизміне әсер ете отырып, қабынуға қарсы әсер етеді деген қорытынды жасауға болады.

5.3 Түйетікеннің қою экстрактысының (төрт хлорлы метаннан туындаған жедел гепатит үлгісінде) гепатопротекторлы белсенділігін зерттеу

Бауыр зақымдануының патологиялық үлгісі ретінде, тетрахлорметанды енгізген кезде пайда болатын, бауырдың жедел майлы дистрофиясын жиі қолданады. Тетрахлорметанмен (CCl₄) улану гепатоциттердің субжасушалық мембраналары зақымдануының классикалық үлгісіне жатады. Бұл ксенобиотиктің токсикалық әсері, оның метаболизмі нәтижесінде ағзада еркін радикальды өнімдердің пайда болуымен байланысты. Бұл өнімдер липидтердің асқын тотығының (ЛАТ) индукторларына жатады, нәтижесінде бауыр жасушалары мембранасының құрылысы және олардың негізгі қызметі бұзылады.

Зерттеу салмағы 19-25 г ақ тышқандарға жануарларында жүргізіледі. Гепатитті жануарларға 0,1 мл/10 г дозада 50% майлы CCl₄ тетрахлорметан ерітіндісін пероральді енгізу арқылы шақырамыз. Бұйра түйетікен қою экстрактысын алдын-ала Твинмен тұрақтандырып 25 мг/кг дозасын гепатотоксинді енгізудің алдында 1 сағат бұрын және гепатотоксинді енгізіп болған соң 1 сағаттан кейін енгіздік. Салыстырмалы Карсил препаратын да сол режимде енгіздік. Эксперимент барысында жануарлардың өмір сүруге қабілеттілік пайызын және бауырдағы липидтердің асқын тотығу (ЛАТ) көрсеткіштерін: малондиальдегиді (МДА) және диен конъюгаттарын (ДК) есепке алдық [6, 7]. Зерттеу нәтижелері 5.6 кестесінде көрсетілген

Кесте 5.6 - Бұйра түйетікен қою экстрактысынан жасалынған гранулалардың гепатопротекторлы белсенділігі

Бақылау тобы _____ Көрсеткіш	Интактты бақылау	Бақылау патологиясы	Бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары 50 мг/кг	Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы 25мг/кг	Карсил, 25мг/кг
ТБК-АП, мкмоль/г	32,85±3,79	50,96±1,35*	38,73±1,50**	39,81±1,53**	40,46±2,27**
ВГ, шарт. бірл	38,29±2,23	19,69±1,34*	32,14±1,88**	31,53±2,38**	26,73±2,49**
АЛАТ, мккат	0,44±0,05	1,36±0,11*	0,63±0,03**	0,61±0,04**	0,93±0,10*
* - интактты бақылау қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05); **- бақылау патологиясы қатынасында айырмашылықтар шынайы (p≤0,05)					

Сараптама нәтижесі көрсеткендей, CCl_4 енгізуінен пайда болған патологиялық процесс ТБК – АП липидтерінің асқын тотығымен өнімінің жиналуымен және антиоксиданты қорғаныстың азаюымен сипатталады.

Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы және гранулаларының гепатопротекторлы қабілеттілігін берілген дозада көрсетті: бақылау патологиясы тобымен салыстырғанда ТБК – АП соңғы өнімінің жиналуын патологиялық бақылау тобымен салыстырғанда 1,3 есе азайтты және АОЗ 1,34 есе арттырды.

Карсил да ұқсас фармакологиялық әсер етті: патологиялық бақылау тобымен салыстырғанда ТБК – АП 1,25 есе азайтты және АОЗ 1,6 есе арттырды және бауыр жасушаларының жұмысын қалпына келтірді.

АЛаТ артуы қабыну процесі кезеңіндегі цитологиялық процесстерді сипаттайды. Түйетікеннің қою экстрактысын енгізу патологиямен салыстырғанда АЛаТ деңгейін 2,23 есе арттырып, гепатоциттердің цитолитикалық қасиетін азайтып, бұл көрсеткішті сау жануарлар деңгейіне дейін қалпына келтіреді. Сонымен қатар, карсил патологиялық бақылау тобымен салыстырғанда АЛаТ деңгейін 1,5 есе арттырады, бірақ цитологиялық белсенділігі бойынша түйетікеннің қою экстрактысынан төмен белсенділік көрсетеді.

Жүргізілген зерттеулер негізінде, бауырдың жедел токсикалық зақымдануы шарттарында түйетікеннің қою экстрактысы және гранулалары гепатоқорғаныс әсерін көрсетіп, антиоксидантты және цитолитикалық әсерге ие деген қорытынды жасауға болады.

5.4 Бұйра түйетікен экстрактысының антимикробты белсенділігін зерттеу

Экстракттардың антимикробты белсенділігін зерттеуді Ұлттық фармацевтикалық университеттің биотехнология кафедрасында жүргіздік. Талдау үшін келесі экстракттар үлгісі алынды (өнеркәсіптік фармация кафедрасы ҰФУ):

№1. Бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары

№2. Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы

Экстракттардың микробқа қарсы белсенділігін *in vitro* агарға диффузиялау әдісімен («кұдықтар» әдісі) зерттедік, яғни алдын ала микроағзалардың культурасы себілген, агарға белсенді әсер етуші заттардың диффузиялану қабілеттілігіне негізделген әдісімен.

Микробтарға қарсы белсенділік көрсеткішіне, Петри табақшасындағы қоректендіргіш агарланған ортадағы тест-микроағзаларының өсуінің тежелу зонасының өлшемі жатады. Ұяшық диаметрін ескере отырып, өсуінің тежелу зонасының диаметрі нақтылығы 1 мм, бұл жерде көзге көрінетін өсу зонасының жоқтығына бағдарланған.

Негізінде, микроағзалардың өсуінің тежелу зонасының диаметрі сараптамалық үлгілердің антимикробты белсенділігін келесідей сипаттайды:

- ұяшық маңындағы микроағзалар өсуінің тежелу зонасы болмаса, және тежелу зонасының диаметрі 10 мм дейін болса, бұл ұяшыққа енгізілген экстракт үлгілеріне микроағзалардың сезімтал еместігін түрінде бағаланды;

- өсуінің тежелі зонасының диаметрі 11-15 мм, экстракттардың зерттелуші үлгілерінің әсер етуші заттарына мәдениеттің әлсіз сезімталдығы түрінде бағаланды;

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

- өсуінің тежелу зонасының диаметрі 25 мм жоғары болса, зерттелуші экстракт үлгілеріне микроағзалардың жоғары сезімталдылығы түрінде бағаланды.

Микроағзалардың әртүрлі культураларының қатынасында экстракттар үлгілерінің антимикробты белсенділігін зерттеу бойынша алынған нәтижелер 5.6. кестеде көрсетілген

Кесте 5.6 - Зерттелуші экстракттар үлгілерінің антимикробты белсенділігі

Үлгі Зерттелетін үлгілер	Микроағзалар мәдениеті			
	S.aureus ATCC 25293	B. subtilis ATCC 6633	E. coli ATCC 25922	C. albicans ATCC 885- 653
	Микроағзалардың өсуінің тежелу зонасының диаметрі , мм			
Бақылау (этил спирті 40%)	-	-	-	-
Бақылау (этил спирті 90%)	-	-	-	-
№1 Бұйра түйетікен экстрактысының гранулалары	20-21	16-17	18-19	-
№2 Бұйра түйетікеннің қою экстрактысы	22-23	19-20	21-22	-
“ – “ – микроағзалардың өсуінің тежелу зонасының болмауы				

Сараптамадан алынған нәтижелер 1 кестеде, Бақылау (этил спирті 40%) және Бақылау (этил спирті 90%) барлық қолданылатын микроағзалар қатынасында антимикробты белсенділікке ие емес екендігін көрсетеді – культуралар өсуінің тежелу зонасы байқалмады.

Үлгі №1 (40% бұйра түйетікен экстрактысы) барлық бактериялық культуралар қатынасында антимикробты белсенділік танытады: грам оң *Staphylococcus aureus* – 20-21 мм, *Bacillus subtilis* – 16-17 мм, және де грам теріс *Escherichia coli* – 18-19 мм диаметрде культуралар өсуінің тежелу зоналары анықталды, ал саңырауқұлақ тәрізді Кандида *Candida albicans* тұқымдасының саңырауқұлақтары қатынасында белсенділік байқалмады.

Үлгі №2 (90% бұйра түйетікен экстрактысы) барлық бактериялық мәдениеттер қатынасында антимикробты белсенділік танытады: грам оң *Staphylococcus aureus* – 22-23 мм, *Bacillus subtilis* – 19-20 мм, және де грам теріс *Escherichia coli* – 21-22 мм диаметрде культуралар өсуінің тежелу зоналары анықталды, кандида *Candida albicans* тұқымдасының саңырауқұлақтары қатынасында белсенділік тағы да көрсетпеді.

№1 және №2 экстракттар үлгілері микробқа қарсы белсенділігі микроағзалардың культуралары қатынасында орташа деңгейде (микроағзалардың өсуінің тежелу зонасының диаметрі 15-25 мм). № 2 үлгі № 1 үлгімен салыстырғанда белсендірек: *Staphylococcus aureus* – 22-23 мм және 20-21 мм сәйкесінше, *Bacillus subtilis* – 19-20 мм және 16-17 мм сәйкесінше, *Escherichia coli* – 21-22 мм (№2) және 18-19 мм (№1).

5 бөлім бойынша тұжырым

Сонымен, жүргізілген зерттеулер негізінде, алынған бұйра түйетікен экстрактысы орташа деңгейдегі антимикробты белсенділікке ие екендігі туралы қорытынды жасауға болады. Сонымен бірге қою экстракт гранулалармен салыстырғанда белсендірек: *Staphylococcus aureus* – 22-23 мм және 20-21 мм сәйкесінше, *Bacillus subtilis* – 19-20 мм және 16-17 мм сәйкесінше, *Escherichia coli* – 21-22 мм және 18-19 мм. .

ҚОРЫТЫНДЫ

1 Заманауи ғылыми әдебиеттер деректерін талдау негізінде бұйра түйетікенді медициналық және фармацевтикалық тәжірибеге енгізу перспективасына және де оның негізінде дәрілік қалыптар жасауына дәйектеме берілген.

2Бұйра түйетікен ДӨШ ботаникалық, морфолого-анатомиялық талдау жүргізілді. Жүргізілген зерттеулер негізінде өсімдік сабағының, жапырақтары мен себет бөліктерінің микроскопиялық диагностикалық белгілерінің жиынтығы анықталды, себеттерінің, гүлдері мен ұрықтарының микроскопиялық айырмашылық белгілері айқындалды. Алынған деректерді бұйра түйетікен шөбі – дәрілік өсімдік шикізатын идентификациялау үшін қолданылды.

3Вегетация кезеңінде бұйра түйетікен шөбінде экстрактивті заттардың жиналу динамикасы және де экстрагент табиғатының олардың шығуына әсері анықталды. Зерттеулер көрсеткендей, экстрактивті заттардың шығуы экстрагенттің табиғаты мен полярлығына тәуелді және олардың максимальды шығуы 90% этил спиртімен экстракциялау кезінде қамтамасыз етіледі. Өсімдікте экстрактивті заттар мөлшері баяулап сәуір айынан маусым айына дейін өседі, жаппай гүлдеу кезеңінде максимальды көрсеткішке жетеді (20,22%), содан кейін олардың мөлшері азайып, солу кезеңінде 18,81% жетеді.

4Флавоноидтардың гликозидтерінің бастапқы гидролизіне негізделген түйетікен ДӨШ флавоноидтарды сандық бағалау әдістемесі жасалынды және 420 нм толқын ұзындығында сірке су қышқылы ортасында алюминий хлориді реактиві реакциясынан кейін, алынған гликондар ерітіндісінің оптикалық тығыздығы анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша, гиперозидке шаққанда, флавоноидтардың максимальды құрамы жаппай гүлдеу кезеңіне келеді және 0,25% кем емес болады. Сонымен, түйетікен шөбіндегі ББЗ максимальды құрамын көрсететін вегетациясы кезеңін анықтадық, ол жаппай гүлдеу кезеңі маусым-шілде айларына келеді. Берілген әдіс бұйра түйетікен шөбінің шикізатын стандарттау үшін қолданылған.

5Гравиметрия әдісімен шикізаттағы алкалоидтар құрамын анықтау жүргізілді. Бұйра түйетікен шөбінде алкалоидтар құрамы 0,03% кем емес екендігі анықталды.

6Гравиметриялық әдіспен бұйра түйетікен шөбінен полисахаридті кешен алынып, оның сапалық құрамы анықталды. Нәтижесінде моносахаридтер: глюкоза, галактоза, ксилозаның болуы анықталды. Бұйра түйетікен шөбінде суда еритін полисахаридтердің сандық құрамы $4,44 \pm 0,9\%$ құрайтыны анықталды. Полисахаридтердің фракциялық құрамына зерттеу жүргізілді, суда еритін полисахаридтер (СЕР), пектинді заттар (ПЗ), гемицеллюлоза А (ГЦ А) және гемицеллюлоза Б (ГЦ Б) фракциялары бөлініп, олардың сандық құрамы анықталды.

7Бұйра түйетікен шөбі өсімдік дәрілік шикізатының стандартталуы жүргізілді және де бұйра түйетікен (*Carduus crispus L.*) шөбінің сапалық спецификациясы жасалды.

8Түйетікен шөбінің технологиялық және сандық сипаттамалары зерттеліп, шикізатты жібіту кезінде жасушаішілік шырынның көлемін арттыру мен пайда болуының коэффициенті, әртүрлі экстрагенттерді сіңіру коэффициенті, шикізаттың көлемдік (салыстырмалы) және нағыз тығыздығы, кеуектілігі мен еркін көлемі анықталды.

9Бұйра түйетікен шөбінен ББЗ экстракциялау процессіне зерттеулер жүргізілді. Шикізаттың ұсақталу деңгейінің, экстрагент табиғатының, шикізат-экстрагент қатынасының экстрактивті және әсер етуші заттардың толық бөлініп шығуына әсері анықталды. Экстракциялау процессінің оптималды параметрлері анықталды.

10 Жүргізілген зерттеулер негізінде түйетікеннің қою экстрактысын алудың оңтайлы технологиясы жасалды және де оны спецификациясы құрастырылды.

11 Бұйра түйетікен қою экстрактысынан қатты дәрі түрі – гранулалар жасалды, берілген дәрі түрінің стандарттау параметрлері және оның тұрақтылығы табиғи жағдайда сақтау кезінде анықталды.

12 Бұйра түйетікен қою экстрактысының және түйетікен экстрактысынан дайындалған гранулаларының фармакологиялық белсенділігі зерттелді. Екі препарат токсикалық заттарға жатпайтындығы анықталды. Спецификалық белсенділігін зерттеу нәтижесінде қою экстрактының және гранулаларының аздап қабынуға қарсы, гепатопротекторлы және де антимикробты белсенділік танытатыны анықталды. Препараттың дозалары анықталды, соның ішінде бұйра түйетікен қою экстрактысы үшін 0,25 мг/кг, гранулалар үшін – 50 мг/кг құрайды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. «Қазақстан-2050» Стратегиясы қалыптасқан мемлекеттің жаңа саяси бағыты // Қазақстан Республикасының Президенті - елбасы Н.Ә. НАЗАРБАЕВТЫҢ Қазақстан халқына Жолдауы, Астана қ., 2012 жылғы 14 желтоқсан
2. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2011 - 2015 жылдарға арналған "Саламатты Қазақстан" мемлекеттік бағдарламасын бекіту туралы // Қазақстан Республикасы Президентінің 2010 жылғы 29 қарашадағы N 1113 Жарлығы
3. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібін дамыту жөніндегі 2010 - 2014 жылдарға арналған бағдарлама туралы // Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2010 жылғы 4 тамыздағы № 791 Қаулысы
4. Қазақстан Республикасы Президентінің 2010 жылғы 19 наурыздағы № 958 Жарлығы
5. Турищев С.Н. Современная фитотерапия: Учеб пособие для студ. медицинских вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 448 С.
6. Антиоксидантные свойства флаволигнанов плодов *Silybum marianum* (L.) Gaertn / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Г.Г. Запесочная и др. // Растительные ресурсы. 2003. - Т. 39, Вып.1. - С. 89-92.
7. Гиппократ. Избранные книги / Пер. с греч. В. И. Руднева. Ред., вступ. статья и примеч. В. П. Карпова. — М.: Сварог, 1994. — С. 310.
8. Цыбульник Ю. С. Крылатые латинские выражения. — М.: ООО "Издательство АСТ", 2003. — С. 60. — 5000 экз. — ISBN 5-17-016376-2.
9. Гиппократ. Избранные книги / Пер. с греч. — М.: Биомедгиз, 1936. — С. 695.
10. Карпов В.П. Гиппократ и Гиппократов сборник. – В кн.: Гиппократ. Избранные книги. – М.: Госиздательство биологической и медицинской литературы. 1936. — 736 с.
11. Корсун В.Ф. и др. Фитотерапия против диабета. Травы жизни - М.:Центрполиграф, 2016. – 189 с. – ISBN 978-5-227-06323-6
12. D.E. Eichholz, 1951, Galen and His Environment, Greece & Rome 20 no. 59, Cambridge University Press, p. 60-71
13. Балалыкин Д. А., Щеглов А. П., Шок Н. П. Гален: врач и философ. - М.: Весть, 2014. — 416 с. — 1000 экз. — ISBN 5-93213-012-1.
14. Сало В М Название: Растения и медицина. -М.:Наука. – 1968 г. – 160 с.
15. Кузнецова М.А., Резникова А.С. Сказания о лекарственных растениях. М.: Высш. школа, 1992. 272 с
16. Gardet L. La pense religieuse d Avicenne (Ibn Sina). – Paris. - 1951.
17. Morewedge P. Philosophical analysis and Ibn Sina's "essence - existence" distinction. - "Journal of the American Oriental society". Baltimore, 1972, vol. 92, N 3.
18. Goichon A.-M. Introduction a Avicenne.- Paris. - 1933.
19. Завадовский Ю. Н., Абу Али ибн Сина, Жизнь и творчество. (по таджикским, персидским и арабским рукописным источникам), Душанбе, 1980; Сагадеев А. В., Ибн-Сина (Авиценна), М., 1980; Шидфар Б. Я., Ибн Сина, М., 1981

20. Абу Али ибн Сина (Авиценна) Канон врачебной науки в 10-ти томах. Издание 4-е – М.:Издательство: ЭНИО. – 2008г. ISBN: 966-7970-13-2
21. Абу Али ибн Сина (Авиценна) Канон врачебной науки. - Ташкент: Фан, - 1979 - 1982. - 5 томах
22. Гринкевич Н.И., Сорокина А.А. - Легенды и быль о лекарственных растениях. - М.: Издательство: Наука - 1988 г. - С. 174. ISBN: 5-02-003927-6
23. Гринкевич Н.И., Сорокина А.А. - Легенды и быль о лекарственных растениях
24. Анисимов Е.В. Податная реформа Петра I. – Л., 1982. с 258.
25. Кузнецова М.А., Резникова А.С. «Сказания о лекарственных растениях», М.: «Высшая школа» 1992. - С.272.
26. Левинштейн И.И. История фармации и организация фармацевтического дела. – М.: Медицина, 1939. – 223 с.
27. Краснюк И.И. и др. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Е.Т. Чижова; Под ред. И. И. Краснюка и Г. В. Михайловой. — М.: Издательский центр«Академия», - 2004. - 464 с.
28. Зархин И.Б. Очерки из истории отечественной фармации XVIII и первой половины XIX века - Москва :Медгиз, - 1956. - 187 с.
29. Полное собрание законов Российской Империи. Собрание Третье. 1 марта 1881 — 1913 гг. - СПб.: Государственная типография., - 1885-1916 гг.
30. Сало В.М. К истории открытия первой аптеки в Русском государстве // Фармация. – 1981. – № 1.
31. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П.Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. – 368 с.
32. Лекарственные средства: В 2-х т. / под ред. М.Д. Машковского.-12-е изд. перераб. и доп. М.:Медицина,1993.-Т. 2.-688 с.
33. Лобанова, И.Ю. Изучение динамики накопления флавоноидов в листьях осины обыкновенной / И.Ю. Лобанова // Молодежь – Барнаулу: материалы медицинского раздела XII городской НПК молодых ученых / 17-22 ноября 2010 г. – Барнаул: Изд-во ГОУ ВПО «АГМУ», 2011. – С. 50-53.
34. Лобанова, И.Ю. Совершенствование методики количественного определения флавоноидов в листьях осины обыкновенной / И.Ю. Лобанова, В.Ф. Турецкова // Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодный сборник научных и методических работ преподавателей, молодых ученых и студентов фармацевтического факультета. – Вып. VII. –Барнаул, 2010. – С. 110-116.
35. Мальцева В.А. Влияние полярности растворителя на экстрагируемость оксикоричных кислот из растительного сырья эхинацеи пурпурной / В.А. Мальцева, В.Е.Тарасов, К.А. Игнатьева, Е.А. Савенко // Сборник студенческих научных работ, отмеченных наградами на конкурсах, КубГТУ, 2006. – С. 45-47.
36. Мартинчик Э.А. Флавоноиды в питании человека / Материалы VII Всероссийского конгресса «Концепция государственной политики здорового питания в России». - М., 2003. - С. 345-346.

37. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие. - 2-е изд., перераб. и доп. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. -- 560 с
38. Министерство промышленности и торговли РФ. Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года. —[Электронный ресурс].-Режим доступа.-URL: <http://spfo.ru/documents.pdf>.
39. Морозова Е.В. Разработка методики количественного определения флавоноидов в комплексном экстракте противогрибкового действия / Морозова Е.В., Благоразумная Н.В. // Науч. жизнь. - 2008. - № 5. - С. 14-18.
40. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. - М.: Медицина, 2007. - 656 с.
41. Денисенко О. Н. Некоторые сведения о распространении и содержании биологически активных веществ в траве *Comarum palustre* L. // тез. докл. 5-й науч. конф. молодых ученых «Молодые ученые медицине». – Владикавказ, 2006. – С. 65 – 67.
42. Новиков В.С. Популярный атлас определитель. Дикорастущие растения.- М.: Дрофа, 2006.- 415 с.
43. Omirbayeva A.E. DEVELOPMENT OF CARDUUS CRISPUS DENSE EXTRACT // Datkhayev U.M.Gladukh Ie. V.Iudina Iu. V. Bevz N. Yu.Makhatov B.K. Orynassarova K.K./ Pharmacology, Pharmaceutical Technology and Pharmacotherapy in Active longevity II International Scientific Conference.- Vilnius, 2015 (November 12).- P.218.
44. Омирбаева А.Е. Перспективы создания новых препаратов для лечения заболеваний печени из отечественного растительного сырья/ А.Д. Пернебек, Ж.С. Токсанбаева, А.Е. Омирбаева// Материалы первой международной конференции молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Лидера Нации и Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академией. (10-11 декабря 2013г. г. Шымкент, Республика Казахстан.) – Том 3. Вестник ЮКГФА, 2013.-С. 51-53
45. Омирбаева А.Е. Кулмаганбетов И.Р. Датхаев У.М. Сакипова З.Б. Махатова Б.Г. Создание новых лекарственных средств из растительного сырья, обладающих гепатопротекторной активностью / И.Р. Кулмаганбетов, У.М. Датхаев, З.Б. Сакипова, Б.Г.Махатова, А.Е. Омирбаева// Международная научно-практическая конференция «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе» в рамках «Дни Университета» КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова (4 декабря 2013г) Вестник КазНМУ, 2013.-С. 125-128
46. Омирбаева А.Е. Перспективы создания новых препаратов для лечения заболеваний печени из отечественного растительного сырья/ У.М. Датхаев, А.Б. Махатова, Б.Г. Махатова, А.Е. Омирбаева// Материалы первой международной конференции молодых учёных и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Лидера Нации и Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академией. 10-11 декабря 2013г. г. Шымкент, Республика Казахстан. – Том 4. Вестник ЮКГФА, 2013.-С.73-75

47. Омирбаева А.Е., Датхаев У.М., Юдина Ю.В. Перспективы применения растений семейства чертополох при создании лекарственных препаратов /Пріоритети сучасної медицини: Теорія і практика: матеріали міжнародної науково-практичної конференції 6-7 лютого 2015 р. – Одеса, 2015.- С. 58-60.
48. Омирбаева А.Е., Датхаев У.М., Юдина Ю.В. Перспективы применения чертополоха курчавого в косметической практике/ Сборник тезисов IX Всеукраинской научно практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы косметологии и дерматологии» 23-24 апреля 2015. - Запорожье, 2015. – С. 36.
49. Омирбаева А.Е., Орынбасарова К.К., Датхаев У.М. Анатомическое строение надземной части Чертополоха курчавого // Проблемы синтеза біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали Української науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження д.х.н., проф. П.О. Петюніна. – Харків.: НФаУ, 2014. - С.117.
50. Омирбаева А.Е., Орынбасарова К.К., Датхаев У.М. Чертополох колючий - как перспективный источник для разработки новых лекарственных препаратов // Фармацевтическое образование, наука и производство – ориентир на стратегию «Казахстан-2020» 23-24 октября 2014 г: матер. междунар. науч.-практ. конф. -
51. Омирбаева А.Е. Изучение антимикробной активности экстрактов чертополоха курчавого // Омирбаева А.Е., Датхаев У.М., Юдина Ю.В., Гладух Е В., Стрилец О.П., Стрельников Л.С. // Вестник Южно-казахстанской государственной фармацевтической академии. - 2015. -№2(71). С. 52-55.
52. Переверзев В.Г. Лекарственная помощь и история становления аптечного дела в Казахстане // Казахстанский фармацевтический Вестник. – 2002. – № 21(169).
53. Перспективы создания сухих экстрактов (обзор) /Самылина И.А., Блинова О.А., Кумышева Л.А. и др. // Фармация. - 2006. -№2. - С.43-46.
54. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки: энциклопедия. - СПб.: ГИОРД, 2003. - 688 с.
55. Попова, Н.В., Литвиненко В.И. Лекарственные растения мировой флоры. – Х.: СПДФЛ Мосякин В.Н., 2008. – С. 322-323.
56. Блинова О.А. Противовоспалительная активность извлечений из надземной части *Viola tricolor* (Violaceae) /Блинова О.А., Печерская Л.Г., Смирнова М.М. и др. // Растительные ресурсы. -2006. - Т.42., №4. - С. 76-79.
57. Каржавина О.О. Разработка состава и фитохимическое исследование сбора противовоспалительного, ранозаживляющего и антимикробного действия / Каржавина О.О., Блинова О.А., Седова А.Б. и др. // Вестник СНО Пермской государственной фармацевтической академии. - 2006. -№1. -С. 97.
58. Лаптева Е.А. Разработка технологии сухого экстракта из сбора нормофит /Лаптева Е.А., Блинова О.А., Белоногова В.Д., и др. // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. - 2007. - №2. -С.344-346.
59. Луценко С.В. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал / С.В Луценко, Н.Б. Фельдман, Е.В. Луценко, В.А. Быков. - М., 2006. - С. 30-38.

60. Редченкова, В.Н., Хишова О.М. Анализ требований некоторых фармакопей, предъявляемых к экстрактам // Химико-Фармацевтический журнал. -2006. -Т. 40, №1. - С. 37-40.
61. Дедков В.П. Роль ботанических садов в сохранении и обогащении биологического разнообразия видов / под ред. В.П. Дедкова, Н.Г. Петровой. - Калининград: Российский государственный университет, 2005. – 152с.
62. Луценко С.В., Дмитриева М.В., Фельдман Н.Б.. Проблемы разработки и проверки безопасности нанофитопрепаратов // Биомедицина - №3 - 2011 г. - С.101-103.
63. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация //Фармация. - 2004. - № 3. - С. 13-17.
64. Семенченко В.Ф. История фармации. – М.: ИКЦ «МарТ», - 2003. - 590 с.
65. Денисенко О. Н. Содержание флавоноидов и оксикоричных кислот в траве *Comarum palustre* L. различных экотипов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2006. - Т. 4, №1. - С. 148 - 150.
66. Блинова О.А. Создание новых лекарственных препаратов из травы фиалки /Блинова О.А., Смирнова М.М., Олешко Г.И. и др. //Современные принципы и технологии разработки лекарственных средств: Материалы научно-практич. конф. (28 февраля-1 марта 2006 г., г. Москва). - М., - 2006. - С.22.
67. Сорокин В.В., Новый способ обогащения экстрактов из сырья традиционной медицины- зверобоя продырявленного/ В. В. Сорокин, И. Е. Каухова, В. А. Вайнштейн // Тез. докл. Международного конгресса «Традиционная медицина 2007». - М., 2007. - С. 219 - 220.
68. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот /Под ред. В.Н.Ореховича. - М.: Современные методы в биохимии, - 1977. – С.43-44.
69. Стальная И.Д., Гаришвилли Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Под ред. В.Н.Ореховича.- М.: Современные методы в биохимии, - 1977. – С.44-46.
70. Стандартизация экстракта жидкого 1:1 травы сабельника болотного *Comarum palustre* L. на 70%-ом спирте этиловом / Изв. вузов Сев.-Кавказ. региона. Естеств. науки. Приложение. – 2006. – №7. – С.51 – 54.
71. Туришев С.Н. Современная фитотерапия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 448 с.
72. Туришев С.Н. Фитотерапия для всех. - М.: ОЛМА-ПРЕСС Инвест, 2005. - 191с.
73. Кобыльченко Н.В. Фармако-технологическое изучение надземной части сабельника болотного – *Comarum palustre* L. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 36 – 37.
74. Кобыльченко Н.В., Денисенко О.Н. Фармако-технологическое изучение экстракта жидкого (1:1) сабельника болотного // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. - Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 124 – 125.

75. Фурса Н.С., Зотов А.А., Дмитрук С.Е., Фурса С.Н. Валериана в фитотерапии. - Томск: Изд-во научно-техн. лит-ры, 1998. - 211 с.
76. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. - Харьков. - 2002. - с.443.
77. Энциклопедия лекарственных растений народной медицины. - ОЛМА Медиа Групп, 2003 - 270 с.
78. Краснова Ю.В., Петушкова О.П., Кравченко Ю.В. Антиатеросклеротическое действие смеси масел льна и расторопши с селенопираном // Известия ПГПУ. - 2007 г. - №3(7). – С.293-296.
79. Юрьев К.Л. (2010) Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия //Укр. мед. Часопис. - №2(76). - С.71–75.
80. “European Pharmacopoeia 7.0”, Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. -EDQM, 2011. – 1047 p.
81. Anti-adipogenic activity of *Carduus crispus* and its constituent apigenin in 3T3-L1 adipocytes by downregulating PPAR γ and C/EBP α //European Food Research and Technology · February 2016
82. Balch P.A., Rister R. Prescription for herbal healing: An easy to use A-Z reference to hundreds of common disorders and their herbal remedies. - New York: Avery Publishing Group, 2002. - P.98-99
83. Bandyukova V.A. Phenolic plant of acids their esters and glycosides //Chemistry of Natural Compounds. - 1983. - № 3. - P. 263-273.
84. Bates C.M., Davidson S.S., Simpson K.J. Acute liver failure in Scotland – thirteen year observational study //J. Hepatol. – 2006. Vol. 44, N 2 (suppl.). – P. 57.
85. Becker-Scheibe, M., Mengs, M., Schaefer, M., Bulitta M, Hoffman W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients //Strahlentherapie und Onkologie. – 2011. – Vol. 8, №187 / - P.485-491
86. Benedum J, Loew D. Schilcher H. Medicinal plants in Traditional Medicine/ - 4th. Edition. – R., 2006. 437 p.
87. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine. – L.: Expanded Commission E monographs: Integrative Medicine Communications, 2000. – 689 p.
88. Botabaeva R. E., Datkhayev U.M., Shopabaeva A.R Khimenko S. V Alimova U. S., Zhanabayev N. Development of the domestic pharmaceutical industry /Topical issues of new drugs development, NUPh, April 23, 2015: thesis of confer. – Kharkiv, 2015. – P. 215-216.
89. Bowe W.P., Patel N., Logan A.C. Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants // *J Drugs Dermatol.* – 2012. - Vol.3, №23. – P.71-80.
90. Brandon-Warner E., *et al* Silibinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice //*Cancer Lett.* – 2012. - Vol.10, №1. – P.174-180.
91. Brantley S.J., Oberlies N.H., Kroll D.J., Paine M.F. Two flavonolignans from milk thistle (*Silybum marianum*) inhibit CYP2C9-mediated warfarin metabolism at

- clinically achievable concentrations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. - Vol.332. - P.1081-1087.
92. Braun L., Cohen M. *Herbs & natural supplements: an evidence-based guide*. 3rd ed: - Churchill: Livingstone, 2010. – 524p.
 93. Bright-Ghebry M., Makambi K., Rohan J., Llanos A., Rosenberg L., Palmer J., et al. Use of multivitamins, folic acid and herbal supplements among breast cancer survivors: the black women's health study // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. - 2011.- Vol.11(1). - P.30
 94. *British Herbal Pharmacopoeia 1990, Volume 1*, British Herbal Medicine Association
 95. *British Herbal Pharmacopoeia 2004, Sections One, Two & Three*, British Herbal Medicine Association, London (taken from compilation in BHP 1983)
 96. *British Herbal Pharmacopoeia 4th ed.* 1996, British Herbal Medicine Association, - P.137-138
 97. *British Pharmacopoeia 2009*. BHMA, Bournemouth. - Crown Publishers, 2008. - 10952 p.
 98. Cheng V., Han P. The effects of herbs on the levels of estrone and estrous cycle of rats and swines: Report to the National Science Council, 2002 (taken from Hsieh 1985)
 99. Cheung C.W., Gibbons N., Johnson D.W., Nicol D.L. Silibinin-a promising new treatment for cancer // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2010. - Vol.10. – P.186-195.
 100. Colombo V., Lupi M., Falchetta F., Forestieri D., D'Incalci M., Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2011. - Vol. 67(2). - P.369-379.
 101. Corchete P. *Silybum marianum (L.) Gaertn: the source of silymarin* // *Bioactive molecules and medicinal plants / Ramawat K.G., Merillon J.M.*. - Springer Berlin Heidelberg, 2008. - P. 123-148.
 102. Damery S., Gratus C., Grieve R., Warmington S., Jones J., Routledge P., et al. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey // *Br. J. Cancer*.- 2011. - Vol.104(6).- P.927-933
 103. Davaakhuu G., Sukhdolgor J., Gereltu B. Lipid Lowering Effect of Ethanolic Extract of *Carduus crispus* L. on Hypercholesterolemic Rats // *Mongolian Journal of Biological Sciences*. - 2010. - Vol. 8(2). – P.49-51.
 104. Deep G., Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer // *Cancer Metastasis Rev.* – 2010. - Vol.29(3). - P.447-463.
 105. Deep G., Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer // *Integr. Cancer Ther.* – 2007. - Vol.6. – P.130-145.
 106. Deep G. Determination of Polyphenols and Vitamin C in Plant-Derived Products // *J. Agric. Food Chem.* – 2005. - Vol.53(5). – P.1370-1373.
 107. Di Pierro F., et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue // *Acta Biomed.* -2008.- Vol.16(5). – P.350-353

108. Asgaiy S. Effects of dietary red clover on blood factors and cardiovascular fatty streak formation in hypercholesterolemic rabbits / S. Asgaiy, J. Moshtaghian, G. Naderi et al. // *Phytotherapy research*. 2007. - V. 21. - P. 768-770.
109. Ennecker-Jans S.A., van Daele P.L., Blonk M.I. Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*) // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* -2007. - Vol.151(13). - P.764–768.
110. European Medicines Agency. Community monographs: call for evidence 22/3/2010. Available at: <http://www.ema.europa.eu/> [Accessed 13th November 2012]
111. European Medicines Evaluation Agency. Herbal Medicinal Products Working Party Draft Core Summary of Product Characteristics for European Pharmacopoeia, 2nd edn. Strasbourg: Maisonneuve, 1980.
112. European Pharmacopoeia 6th Edition / Council of Europe European-European Directorate for the Quality of Medicines // Two Volumes, 2007.-4392 p.
113. European Pharmacopoeia 7, Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), 2011
114. European Pharmacopoeia, 3rd edn, 1998 Supplement. Strasbourg: Council of Europe, 1998.
115. European Pharmacopoeia, 3rd edn, 1999 Supplement. Strasbourg: Council of Europe, 1999.
116. European Pharmacopoeia, 3rd edn. Strasbourg: Council of Europe, 1997.
117. European Pharmacopoeia, 4th edn, 2002. Strasbourg: Council of Europe, 2002.
118. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP MONOGRAPHS The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition supplement. Thieme, 2009 - 222-248.
119. Fausto N., Campbell J.S. Mouse models of hepatocellular carcinoma // *Semin Liver Dis.* -2010. - Vol. 51(13). - P.164–168
120. Flaig T.W., Glode M., Gustafson D., Van B.A., Tao Y., Wilson S. et al. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer // *Prostate.* – 2010. - Vol.70. – P.848-55.
121. Flaig T.W., Gustafson D.L., Su L.J., Zirrolli J.A., Crighton F., Harrison G.S. et al. A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients // *Invest. New Drugs.* – 2007. - Vol.25. – P.139-46.
122. Forinash A.B., et al The use of galactogogues in the breastfeeding mother // *Ann Pharmacother.* - 2012. - Vol.131(10). - P.760–768.
123. Gordon A., Hobbs D.A., Bowden D.S. Effects of *Silybum marianum* on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. - Vol. 21(1 Pt 2). - P. 275–280.
124. Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E. Clinical applications of *Silybum marianum* in oncology // *Integrative cancer therapies.* - 2007. -Vol.6(2). - P.158-165.
125. Gupta S.S. Prospects and perspectives of natural plant products in medicine // *Indian J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 26.- P.1-12.
126. Han Y., Guo D., Chen Y., Chen Y., Tan Z.R., Zhou H.H. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* -2009. - Vol.65. – P.585-591.

127. Harkness R., Bratman S. Handbook of Drug-Herb and Drug Supplement Interactions.- London, 2003. - P.76-77
128. Hatfield J.G. The Botanical Pharmacopoeia. - White & Pike, Moor Street Printing Works, 1886. – 548 p.
129. Hnsel R., Sticher O., Steinegge R.E. Pharmakognosie. Phytopharmazie.–Berlin: Springer, 2013. – 318 p.
130. Hoh C., Boocock D., Marczylo T., Singh R., Berry D.P., Dennison A.R. et al. Pilot study of oral silibinin, a putative chemopreventive agent, in colorectal cancer patients: silibinin levels in plasma, colorectum, and liver and their pharmacodynamic consequences //Clin. Cancer Res. -2006.- Vol.12. – P.2944-50.
131. Hyun-Jin Kim, Feng Chen, Ju-Hee Choi, Xi Wang. Identification and Evaluation of Antioxidant Phenolic Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum* var. *neapolitanum*) and Radish (*Raphanus sativus* L.) Sprout //J.Agric. Food Chem. Accepted. -2005. Vol.10. – P.44-53.
132. Jayaraj R, *et al* Hepatoprotective efficacy of certain flavonoids against microcystin induced toxicity in mice //Environ Toxicol. - 2007. - Vol.22. – P.294-3000.
133. Jiang Xiu-Juan, Tang Jin-Cheng, Bay Hong-Jin Visible Spectrophotometric Determination of Total Flavonoids in *Capparis spinosa* L. //Buds Food Science. – 2010. - Vol. 31(18). - P.252-254.
134. Kroll D.J., Shaw H.S., Oberlies N.H. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies //Integrative cancer therapies – 2007. - Vol.6(2). - P.110-119.
135. Ladas E.J., Kroll D.J., Oberlies N.H., Cheng B., Ndao D.H., Rheingold S.R. et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) //Cancer. – 2010. - Vol.116. - P.506-13.
136. Schröder F.H., Roobol M.J., Boevé E.R., de Mutsert R., Zuijdsgeest-van Leeuwen S.D., Kersten I., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study in Men with Prostate Cancer and Rising PSA: Effectiveness of a Dietary Supplement //Eur. Urol. – 2005. - Vol.12;48(6). - P.922-931.
137. Loguercio C., Festi D.. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice //World J. Gastroenterol. - 2011. - Vol.17. - P.2288-301.
138. Low Dog T. The use of botanicals during pregnancy and lactation //Altern. Ther. Health Med. – 2009. - Vol.13. - P.87-96.
139. Mayer K.E., Myers R.P., Lee S.S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review //J. Viral Hepat. - 2005. - Vol.12(6). - P.559–567.
140. McBride A., Augustin K.M., Nobbe J., Westervelt P. Silybum marianum (milk thistle) in the management and prevention of hepatotoxicity in a patient undergoing reinduction therapy for acute myelogenous leukemia //Journal of Oncology Pharmacy Practice. - 2012. - Vol.18(3). -P.360-365.
141. MHRA. Traditional Herbal Medicines Registration Scheme: Guidance for Retailers, Wholesalers, Importers and Manufacturers on the Requirements of the THMRS. 2007 Available from: <<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2030651.pdf>> [Accessed 29 October 2012]

142. Mills S., Bone K. Principles and practice of phytotherapy. - Churchill Livingstone: Modern herbal medicine, 2000. – 387p.
143. Natural Medicines Comprehensive Database: professional version. Milk Thistle monograph. Stockton (CA): Therapeutic Research Faculty. 2012. Available at: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>. [Accessed 12th November 2012].
144. Nordeng H., Havnen G. C. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* - 2004. - № 13. - P.371-380.
145. Oduladzha J., Chizhikov D.V. On the development process for the production of dry extract of the roots of marsh cinquefoil / *Materials "Traditional Medicine - 2007."* Collection of scientific works of the Congress - M Publishing House of the Federal Scientific Clinical and Experimental Center of traditional methods of diagnosis and treatment Medical University.- Moscow, 2007.- P.53-55.
146. Olaku O., White J.D.. Herbal therapy use by cancer patients: A literature review on case reports // *Eur. J. Cancer.* - 2011.- Vol.3;47(4).- P.508-514.
147. Omirbaeva A.E., Datkhaev U.M., Gladukh, Eu.V, Yudina Yu.V., Strilets O.P., Strelnikov L.S The study of antimicrobial activity of *Carduus crispus* extracts // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* - 2015. - Vol.7(4).- P.161-164.
148. Omirbaeva A.E., Datkhaev U.M., Gladukh, Eu.V, Yudina Yu.V., The study of antimicrobial activity of *Carduus crispus* extracts // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.*- 2015.- Vol.7(4).- P.161-164.
149. Omirbayeva A.E. Study of *Carduus crispus* dense extracts anti-inflammatory activity / Omirbayeva A.E., Yudina Yu.V. Datkhaev U.M., Gladukh, Eu.V, Maloshtan L.N, Orinbasarova K.K // *Asian Journal of Scientific and Educational Research.*- 2015. – Vol.1(17). - P.1004-1009.
150. Doe J. Phytochemical and biological investigations on *Carduus crispus* L // *Planta Medica.* - 2010. - Vol. 76(12). - P.259-234.

ҚОСЫМША А

Министерство сельского хозяйства Республики Казахстан

АО «КазАгроИнновация»

ТОО «Юго-Западный научно-исследовательский институт
животноводства и растениеводства»

Справка

Представленное для установления подлинности растительное сырье, состоящее из надземных частей травянистого растения с остатками стеблей, листьев и цветоносных побегов, идентифицировано нами как травянистое растение семейства Астровых (Сложноцветных) – Asteraceae (Compositae) – Чертополох курчавый – *Carduus crispus* L. – Бұйра түйетікен, собранное в период массового цветения в урочище Каска-су Толебийского района Южно-Казахстанской области.

Зав. отделом пастбищ
и кормопроизводства,
ТОО «ЮЗНИИЖИР»,
геоботаник, к.б.н.



Ибрагимов Т.С.

ҚОСЫМША Ә

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АУЫЛ ШАРУАШЫЛЫҒЫ МИНИСТРЛІГІ АГРОӨНЕРКӘСІПТІК КЕШЕНДЕГІ МЕМЛЕКЕТТІК ИНСПЕКЦИЯ КОМИТЕТІ		 REPUBLIC OF KAZAKHSTAN MINISTRY OF AGRICULTURE COMMITTEE OF STATE INSPECTION IN THE AGROINDUSTRIAL COMPLEX																															
(1) Экспорттаушы және оның мекен-жайы <i>Name and address of exporter</i> Алимова Урзия Сунатулгалиевна КАЗАХСТАН, г. Алматы, м.р. Ахсай-4 89/4		(2) ФИТОСАНИТАРЛЫҚ СЕРТИФИКАТ PHYTOSANITARY CERTIFICATE 0702/20150109030102865																															
(3) Мәлімденген алушы және оның мекен-жайы <i>Declared name and address of consignee</i> Алимова У.С. Украина, г. Харьков, Национальный Фармацевтический Университет.		(4) Кімге: Өсімдіктер карантині және оларды қорғау жөніндегі ұйымына (елі) TO: Plant Protection and Quarantine Organization(s) of (country) УКРАИНА																															
		(5) Мәлімденген тасып өкелу пункті <i>Declared point of entry</i> Украина, г. Харьков																															
(6) Шыққан жері <i>Place of origin</i> РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН		(7) Мәлімденген тасымалдау тәсілі <i>Declared means of conveyance</i> Авиатранспорт xxx / xxx																															
(8) Өнімнің атауы; орын саны және бұйым-түюдің сипаттамасы; айрықша белгілер (маркировка); өсімдіктің ботаникалық атауы <i>Name of produce; number and description of packages, Distinguishing marks and botanical name of plants</i>			(9) Мәлімденген саны <i>quantity declared</i>																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Лекарственные травы</td> <td>пакеты - 1</td> <td>XXX</td> <td>Not applicable</td> <td>3500 g</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> <tr> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> <td>XXX</td> </tr> </table>			Лекарственные травы	пакеты - 1	XXX	Not applicable	3500 g	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	
Лекарственные травы	пакеты - 1	XXX	Not applicable	3500 g																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
XXX	XXX	XXX	XXX	XXX																													
(10) Жоғарыда көрсетілген өсімдіктер, өсімдік өнімдері немесе басқа да карантинге жатқызылған материалдар тиісті ресми процедураларға сәйкес зерттелді және/немесе талданды және импорттаушы келісуші тарап мәлімдеген карантиндік зиянкес организмдерден таза деп танылды және реттелетін карантиндік емес зиянкес организмдерге арналғандарын да қоса импорттаушы келісуші тараптың қолданысындағы фитосанитарлық ережелеріне сәйкес келеді деп танылды. This is to certify that the plants, plant products or other regulated articles described herein have been inspected and/or tested according to appropriate official procedure and are considered to be free from the quarantine pests specified by the importing contracting party and to form with the current phytosanitary requirements of the importing contracting party, including those for regulated non-quarantine pests.																																	
(11) Қосымша декларация <i>Additional declaration</i> Зарарсыздандыру <i>disinfection and/or disinfection treatment</i>																																	
		Берілген жері <i>Place of issue</i> Территориальная инспекция по г. Алматы																															
(12) Өңдеу тәсілі / Treatment xxx		Күні/Date 09.01.2015																															
(13) Химикат (қолданыстағы зат) / <i>Chemical (active ingredient)</i> xxx	(14) Экспозициясы және температурасы <i>Duration and temperature</i> xxx	Уәкілетті инспектордың тағі <i>Name of authorized officer</i> Алдамжаров Махмет Қамашович Қолы <i>Signature</i>																															
(15) Концентрация / Concentration xxx	(16) Күні / Date xxx	Ұйымының мөрі <i>Stamp of organization</i>																															
(17) Қосымша ақпарат / Additional information xxx																																	

AA № 0510357

<p>РУССКИЙ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Экспортёр и его адрес 2. Фитосанитарный сертификат № 3. Заявленный получатель и его адрес 4. Кому, организации (им) по карантину и защите растений (страна) 5. Заявленный пункт ввоза 6. Место происхождения 7. Заявленный способ транспортировки 8. Наименование продукции; количество мест и описание упаковки; отличительные знаки (маркировка); ботаническое название растений 9. Заявленное количество 10. Настоящим удостоверяется, что растения, растительные продукты или другие подкарантинные материалы, описанные выше, были обследованы и/или проанализированы согласно существующим официальным процедурам и признаны свободными от карантинных вредных организмов, перечисленных импортирующей договаривающейся стороной и отвечают действующим фитосанитарным правилам импортирующей договаривающейся стороны, включая таковые и для регулируемых карантинных вредных организмов. 11. Дополнительная декларация Обеззараживание 12. Способ обработки 13. Химикат (действующее вещество) 14. Экспозиция и температура 15. Концентрация 16. Дата 17. Дополнительная информация Место выдачи Дата Фамилия уполномоченного инспектора Подпись Печать Организации 	<p>FRANCAIS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nom et adresse de l'expéditeur. 2. Certificat phytosanitaire № 3. Nom et adresse déclarés du destinataire 4. Organisation de la protection des végétaux de la République Tchèque à l'Organisation (s) de la protection des végétaux de 5. Lieu d'origine 6. Moyen de transport déclaré 7. Point d'entrée déclaré 8. Marques des colis; nombre et nature des colis; nom du produit; nom botanique des plantes; 9. Quantité déclarée 10. Il est certifié que les végétaux ou produits végétaux décrits ci-dessus <ul style="list-style-type: none"> - ont été inspecté suivant des procédures adaptées, et - estimés indemnes d'autres ennemis dangereux et - sont jugé conformes à la réglementation phytosanitaire et pratiquement indemnes ennemis d'autres ennemis dangereux et - sont jugé conformes à la réglementation phytosanitaire en vigueur dans le pays importateur 11. Déclaration supplémentaire Traitement de désinfection et de désinfection 12. Traitement 13. Produit chimique (matière active) 14. Durée et température 15. Concentration 16. Date 17. Renseignements complémentaires Lieu de délivrance Date Nom et adresse de fonctionnaire Autorisé Cachet de l'Organisation
<p>中文/CHINOIS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 出口商名称和地址 2 植物卫生证明 3 收货方名称和地址 4 从 的保护植物机构到 的保护植物机构 5 原产地 6 运输方式 7 入境地 8 包装品数目和性质; 包装标记, 产品名称, 植物的植物学名称 9 数量 10 兹证明所有上述规定的植物, 植物产品或者其他物品都是按照正常官方程序接受了检查检查以及/或者检测, 如合同进口方说明的, 它们不携带检疫生物, 因此被认为符合合同进口方现行的植物卫生条件, 包括固定的非检疫生物。 11 补充声明 预防侵入以及/或者预防感染处理 12 处理 13 化学产品(烈性材料) 14 期限和温度 15 浓度 16 日期 17 补充声明 交货地点/批准人名字和签字/批准结构盖章 	<p>عربي</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. اسم عنوان الجهة المصدرة 2. شهادة صحية نباتية 3. اسم و عنوان المرسل اليه المصروح بها 4. جهاز الحماية النباتية في جهاز (أجهزة) الحماية النباتية 5. المصدر 6. وسيلة النقل المصروح بها 7. معلق الشحن المصروح به 8. عدد و نوع الطرود; التغليف المعبأة على الطرود; نوع المنتج; الاسم النباتي للنبات 9. الكمية المصروح بها 10. إشهاد بأنه قد تمت معاينة و/أو فحص النباتات أو المواد الأخرى الخاضعة للأنظمة و الموضوعة أعلاه ووفق الإجراءات الرسمية المناسبة و أنها وجدت خالية من مكونات 11. وتضمن المجر عليها أما من محدد من قبل الجهة المتشقة المستوردة و أنها مطابقة لمستلزمات الصحة النباتية المرعية الإجراء لدى الجهة المتشقة المستوردة, بما 12. فيها تلك التي تخص المكونات الخاضعة للأنظمة لا تلك التي يخص لهاضها تحجر الصبي النباتات خالية عنها من مكونات ضارة أخرى. 13. تصريح إضافي معالج تسرب الطفيليات و/أو السماد المنتج 14. المنتج (مادة نشطة) 15. المدة و الحرارة 16. التركيز 17. معلومات إضافي مكان الإصدار اسم و توقيع الموظف المسؤول ختم المنظمة

ҚОСЫМША Б



УТВЕРЖДЕН
Директор по качеству
АО «Химфарм»
Л.М.Бочкунова
«__» _____ 20__ г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и
медицинской техники» МЗСР РК
«__» _____ 20__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
МЗСР РК
от «__» _____ 20__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственной субстанции

Гранулы с густым экстрактом чертополоха курчавого
Бұйра түйетікен кою экстрактысымен дайындалған гранулалар
МНН: -

Наименование и страна организации-производителя

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

АО «Химфарм», Республика Казахстан

АНД РК 42 -
Вводится впервые

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

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША В

УТВЕРЖДЕН
Директор по качеству
АО «Химфарм»
Л.М.Бочкунова
«__» _____ 20__ г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр
экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и
медицинской техники» МЗСР РК
«__» _____ 20__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
МЗСР РК
от «__» _____ 20__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственной субстанции

Травы чертополоха курчавого экстракт густой

Бұйра түйетікен шөбінің кою экстрактысы

МНН: -

Наименование и страна организации-производителя

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

АО «Химфарм», Республика Казахстан

АНД РК 42 -182-14

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 201__ г.

Срок действия до

«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Г

УТВЕРЖДЕН

Директор по качеству

АО «Химфарм»

Л.М.Бочкунова

«__» _____ 20__ г.



ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА

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

«__» _____ 20__ г.

ПРИКАЗ

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности

МЗСР РК

от «__» _____ 20__ г.

№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственной субстанции

Травы чертополоха курчавого *Carduus crispus ssp. incanus* (Klok.)

Бұйра түйетікен шөбі *Carduus crispus ssp. incanus* (Klok.)

Наименование и страна организации-производителя

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

АО «Химфарм», Республика Казахстан

АНД РК 42 – 182-14

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 201__ г.

Срок действия до

«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Ғ

АО «Химфарм»



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный Директор АО «Химфарм»
И. Урбанец _____
«__» _____ 201 г.

ПРОЕКТ
ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство экстракта чертополоха курчавого

Согласовано:

Директор по производству
АО «Химфарм»
Майорская С.Н. _____
«__» _____ 201 г.

Рекомендовано к утверждению:

Руководитель НИИЦ
Данце И.Я. _____
«__» _____ 201 г.

Разработчик:

PhD Докторант по специальности
«Технология фармацевтического
производства» Өмірбаева А.Е.

Шымкент, 2016

ҚОСЫМША Д

АО «Химфарм»



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный Директор АО «Химфарм»
И. Урбанец _____
«__» _____ 201 г.

ПРОЕКТ
ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство гранул с густым экстрактом чертополоха курчавого

Согласовано:

Директор по производству
АО «Химфарм»
Майорская С.Н. _____
«__» _____ 201 г.

Рекомендовано к утверждению:

Руководитель НИИЦ
Данце И.Я. _____
«__» _____ 201 г.

Разработчик:

PhD Докторант по специальности
«Технология фармацевтического
производства» Өмірбаева А.Е.

Шымкент, 2016

ҚОСЫМША Е

МИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ОТЧЕТ

ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЧЕРТОПОЛОХА

Руководитель НИР

к.фарм. н., доц.

Консультант


к.фарм. н., доц.

Бевз Н.Ю.

Юдина Ю.В.



Харьков – 2016

Підпис 
засвідчую: Заступник ректора
з питань кадрової роботи


Введение методики количественного определения в монографию национальной фармакопеи предусматривает изучение комплекса валидационных характеристик.

Нами согласно требованиям ГФ РК [1] была проведена валидация методики определения суммы флавоноидов в траве чертополоха методом абсорбционной спектрофотометрии для включения в аналитическую документацию. Валидацию методики проводили методом математической статистики по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность [1].

Валидации была подвергнута следующая методика:

Основной раствор. 1,00 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина Р, 20 мл ацетона Р, 2 мл кислоты хлористоводородной Р₁ помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и фильтруют через ватный тампон в колбу. Ватный тампон помещают в круглодонную колбу с остатком и экстрагируют ацетоном Р двумя порциями по 10 мл, проводя кипячение каждый раз с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают. Каждое извлечение фильтруют через ватный тампон в колбу. Охлажденные объединенные ацетоновые извлечения фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу. Ополаскивая колбу и промывая фильтр ацетоном Р, доводят объем раствора до 50,0 мл. 20,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды Р и встряхивают смесь с 15 мл этилацетата Р, добавляя 2,0 г мелко измельченного порошка натрия хлорида, а затем – с тремя порциями этилацетата Р по 10 мл. Этилацетатные извлечения объединяют в делительной воронке, промывают 2 порциями воды Р по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного Р в колбу и доводят объем раствора этилацетатом Р до 50,0 мл.

Введение методики количественного определения в монографию национальной фармакопеи предусматривает изучение комплекса валидационных характеристик.

Нами согласно требованиям ГФ РК [1] была проведена валидация методики определения суммы флавоноидов в траве чертополоха методом абсорбционной спектрофотометрии для включения в аналитическую документацию. Валидацию методики проводили методом математической статистики по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность [1].

Валидации была подвергнута следующая методика:

Основной раствор. 1,00 г измельченного в порошок сырья (355) (2.9.12), 1 мл раствора 5 г/л гексаметилентетрамина Р, 20 мл ацетона Р, 2 мл кислоты хлористоводородной Р₁ помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и фильтруют через ватный тампон в колбу. Ватный тампон помещают в круглодонную колбу с остатком и экстрагируют ацетоном Р двумя порциями по 10 мл, проводя кипячение каждый раз с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают. Каждое извлечение фильтруют через ватный тампон в колбу. Охлажденные объединенные ацетоновые извлечения фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу. Ополаскивая колбу и промывая фильтр ацетоном Р, доводят объем раствора до 50,0 мл. 20,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл воды Р и встряхивают смесь с 15 мл этилацетата Р, добавляя 2,0 г мелко измельченного порошка натрия хлорида, а затем – с тремя порциями этилацетата Р по 10 мл. Этилацетатные извлечения объединяют в делительной воронке, промывают 2 порциями воды Р по 50 мл, фильтруют через слой 10 г натрия сульфата безводного Р в колбу и доводят объем раствора этилацетатом Р до 50,0 мл.

Испытуемый раствор. К 10,0 мл основного раствора прибавляют 1 мл реактива алюминия хлорида Р и доводят объем раствора 5% (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в 96% спирте этиловом до 25,0 мл.

Компенсационный раствор. 10,0 мл основного раствора доводят 5% (об/об) раствором кислоты уксусной ледяной Р в 96% спирте этиловом до объема 25,0 мл.

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) испытуемого раствора при длине волны 420 нм через 30 мин после его приготовления, используя компенсационный раствор.

В работе использовали стандартный образец гиперозида (Sigma-Aldrich), измерение оптических плотностей проводили на спектрофотометре Evolution 60S.

Селективность. Абсорбционный спектр поглощения продукта реакции анализируемого извлечения травы чертополоха с реактивом алюминия хлорида в уксуснокислой среде (рис. 1) характеризуется наличием максимума поглощения при 418 нм, что позволяет стандартизировать траву чертополоха по наличию флавоноидов в пересчете на гиперозид.

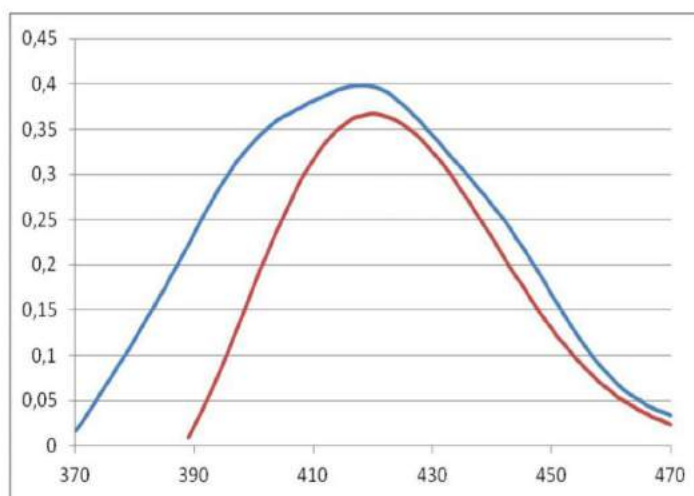


Рис. 1. Абсорбционный спектр продукта реакции с реактивом алюминия хлорида: 1 – травы чертополоха; 2 – СО гиперозида. При разработке методики, в первую очередь, проверяли

При разработке методики, в первую очередь, проверяли полноту экстракции флавоноидов из сырья, для чего шрот, оставшийся после двукратной экстракции 90 % этанолом, дополнительно обрабатывали в аналогичных условиях и проводили определение суммы флавоноидов по приведенной методике. Полученная при этом оптическая плотность исследуемых растворов (фоновое поглощение) составляла не более 0,001. Таким образом, фоновое поглощение в условиях методики является статистически незначимым, что может свидетельствовать о достаточно полной экстракции.

Содержание флавоноидов в сырье вычисляли как методом стандарта, так и методом удельного показателя поглощения. При этом было установлено, что содержание флавоноидов в анализируемом сырье независимо от метода, приблизительно одинаковое.

Содержание флавоноидов в процентах (X) в пересчете на гиперозид и абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D \times V_1 \times V_3 \times V_3}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times m_{\text{н}} \times V_2 \times V_4}$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения, равный 500; m – масса навески сырья.

Содержание гликозидов в пересчете на гиперозид составляет около 0,25%.

Линейность. Были определены такие параметры как диапазон линейных концентраций и коэффициент корреляции.

В ходе определения линейности методики было приготовлено 9 окрашенных растворов комплекса гиперозида с реактивом алюминия хлорида и измерена их оптическая плотность при длине волны 420 нм. Установлено, что график зависимости имеет линейный характер в области концентрации от 0,002 мг/мл до 0,01 мг/мл, а коэффициент корреляции близок к единице (больше 0,9990). Это свидетельствует о линейной зависимости значения оптической плотности от концентрации действующего вещества в сырье в данном диапазоне концентраций (табл. 1).

Таблица 1

Результаты изучения линейности модельных растворов

№ модельного раствора	Введено, %i (xi,%)	Оптическая плотность Ai (Dst=0,367)	$y_i\%=(D_i/D_{st})\cdot 100$	Значение
1	80	0,315	80,56	
2	85	0,334	85,42	
3	90	0,356	91,05	
4	95	0,372	95,14	
5	100	0,395	101,02	
6	105	0,414	105,88	
7	110	0,433	110,74	
8	115	0,452	115,60	
9	120	0,465	118,93	
Угловой коэффициент линейной зависимости b				0,9804
Sb				0,0164
Свободный член линейной зависимости a				2,4439
Sa				1,6545
Остаточное стандартное отклонение So=				0,6355
Коэффициент корреляции методики r				0,9990
Критическое значение остаточного стандартного отклонения, RSD ^{1%}				13,6931
Критерий линейного коэффициента корреляции Rc				0,9989
Sb ²				0,0003
Sa ²				2,2374

Как видно из данных табл. 1, в данном случае выполняются требования к линейности, т.е. линейность методики подтверждается на всем диапазоне концентраций 80-120 %.

В ходе работы была проверена стабильность комплексов раствора травы чертополоха с раствором алюминия хлорида. Измерение оптической плотности проводили через 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 минут после прибавления реактива алюминия хлорида, поскольку известно, что в течение первых 30 минут комплексы флавоноидов с раствором алюминия хлорида неустойчивы. Результаты проведенных исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения стабильности приготовленных растворов

	Время исследования стабильности, мин							Среднее	RSDt, %	t, %	max δ, %
	0	5	0	5	0	5	0				
A	0,398	0,399	0,399	0,398	0,398	0,397	0,395	0,398	0,2369	0,5050	1,54
A ₀	0,367	0,367	0,368	0,369	0,368	0,367	0,366	0,367	0,2542	0,5419	1,54

Для проверки диапазона использования методики (правильность (сходимость) и прецизионность) было проведено определение суммы флавоноидов в сырье по приведенной методике в том же диапазоне концентраций (80-120 % от номинальной концентрации) (табл. 3, 4).

Таблица 3

Объем аликвоты, мл	Введено в % к концентрации 100% (X _i факт%)	Оптические плотности D _i	Найдено в % к концентрации 100% раствора (Y _i %)	Найдено в % к введенному Z _i =100 (Y _i /X _i)
8,0	80	0,312	80,21	100,26
8,5	85	0,332	85,35	100,41
9,0	90	0,354	91,00	101,11
9,5	95	0,371	95,37	100,39
10,0	100	0,391	100,51	100,51
10,5	105	0,409	105,12	95,56
11,0	110	0,430	110,54	96,12
11,5	115	0,448	115,17	95,97
12,0	120	0,464	119,28	99,40
Среднее Z%				98,86
Относительное стандартное отклонение, Sz%				2,28
Относительный доверительный интервал $as\% = t(95\%) * Sz$				4,24
Критическое значение для сходимости результатов $as\%$				2,24
Систематическая погрешность δ				-1,14
Критерий неопределенности систематической погрешности				0,24
Общий вывод о методике				корректная

Правильность (сходимость) и прецизионность аналитической методики

Экспериментальные результаты определения прецизионности методики характеризуются допустимым разбросом значений относительно

среднего и, относительно, низким стандартным отклонением на всем диапазоне изучаемых концентраций.

Как альтернатива математической оценке линейности, на рис. 2 приведено графическое изображение регрессионной прямой для анализируемого образца. Согласно полученным результатам установлено, что в выбранном диапазоне применения методики имеется прямо пропорциональное соотношение между концентрацией флавоноидов в определяемой пробе и оптической плотностью. Все линейные зависимости характеризуются высокими коэффициентами корреляции ($R > 0.9990$), что считается приемлемым для установления строгой линейности. Полученные данные подтверждаются и графическим представлением регрессионных прямых.

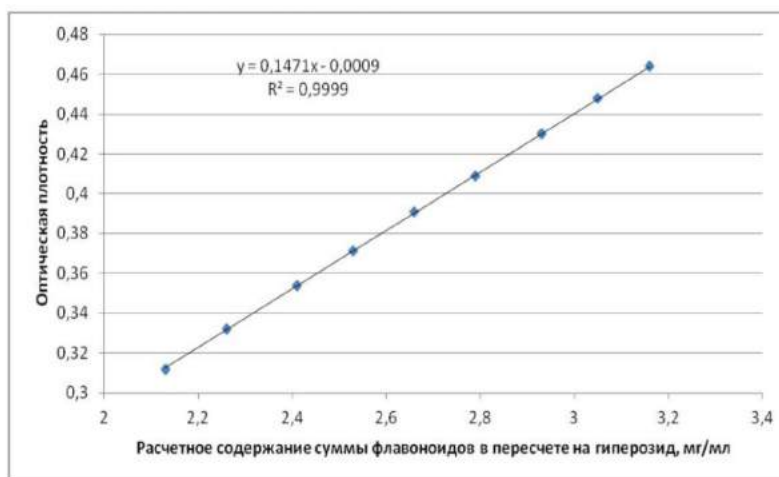


Рис. 2 *Графическое представление линейной зависимости между оптической плотностью и расчетным содержанием суммы флавоноидов в пробе*

Воспроизводимость методики устанавливали на шести образцах травы чертополоха. Полученные метрологические характеристики методики приведены в табл. 4.

Таблица 4

Метрологические характеристики методики определения суммы флавоноидов в траве чертополоха в пересчете на гиперозид $P(t,v) = 2,5706$

n	x	x_{cp}	S^2	S			$\varepsilon, \%$
6	0,2463	0,2482	0,0122	0,0023	0,0009	0,0024	0,96
	0,2451						
	0,2477						
	0,2503						
	0,2492						
	0,2508						

Выводы

В ходе проведенного исследования изучены валидационные характеристики разработанной методики количественного определения флавоноидов: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, что позволяет сделать вывод об ее валидности и включить в фармакопейную статью на траву чертополоха.

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2008. Т. 1, 2.