С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ӘОЖ 615.322:615.733:615.012/.014.001.5 Қолжазба құқығында

БЕКЕЖАНОВА ТОЛКЫН СЛЯМОВНА

Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер
Сакипова З.Б., фарм.ғ.д., профессор,
Омарова Р.А., х.ғ.д., профессор
Шетелдік ғылыми кеңесші:
Бойлан Ф., PhD, профессор

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2017

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.	5
	КІРІСПЕ.....	6
1	**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНЕРКӘСІБІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ДАМУ БОЛАШАҒЫ**.....	9
1.1	Тұйық циклды пайдалана отырып дәрілік заттарды өндіру: фитониринг және оның перспективалары	9
1.2	Дәрілік өсімдіктерді өсіру мен дайындаудың тиісті тәжірибесінің принциптері.....	13
1.3	Жусанның *Artemisia* L. түрлерінің қазіргі жағдайын зерттеу.....	14
1.4	Адам және жануарлар үшін препараттарды өндірудің жалпы принциптері мен ерекшеліктері.....	22
	Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	24
2	**ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ ЖӘНЕ МАТЕРИАЛДАРЫ**.....	25
2.1	Зерттеу материалдары.....	25
2.2	Зерттеу әдістері.....	25
3	***ARTEMISIA CINA* BERG. ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН СТАНДАРТИЗАЦИЯЛАУ**.....	37
3.1	*Artemisia cina* Berg. жинау, кептіру және сақтаудың технологиясы.....	37
3.2	Дәрмене жусан шөбінің фармакогностикалық және фармако-технологиялық параметрлерін зерттеу.....	38
3.3	*Artemisia cina* Berg. шөбінің сапа параметрлерін жасау және стандартизациясы.....	44
3.4	*Artemisia cina* Berg. шөбінің тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу.....	46
	Үшінші бөлім бойынша тұжырым.....	49
4	***ARTEMISIA CINA* BERG. ШӨБІНЕН ФИТОСУБСТАНЦИЯ ӘЗІРЛЕУ ЖӘНЕ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ**……	51
4.1	Матрицалық тұндырманы алудың технологиясы және оны стандарттау.....	51
4.2	Матрицалық тұндырманың тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу.....	53
4.3	*Artemisia cina* Berg. шөбінен экстракт алу технологиясы……	55
4.3.1	Құрғақ экстракт алу технологиясы.....	55
4.3.2	Қою экстракт алу технологиясы.....	59
4.3.3	CO_2-экстракт алу технологиясы, таблеткалар өндіру үшін фитосубстанцияны таңдау негіздемесі және оны стандарттау.....	60
4.3.4	CO_2-экстракттың фитохимиялық құрамы және сантонинді сандық анықтау әдістемесінің валидациясы.....	66
4.4	CO_2-экстракттың тұрақтылығын және сақтау мерзімін	

	зерттеу	94
	Төртінші бөлім бойынша тұжырым	96
5	**ФИТОСУБСТАНЦИЯНЫҢ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ**	98
5.1	Фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу	98
5.2	Антиоксиданттық белсенділігін анықтау	101
5.3	Қабынуға қарсы белсенділігін зерттеу	102
5.4	Жансыздандырғыш белсенділігін зерттеу	105
5.5	Микробқа және зеңге қарсы белсенділігін зерттеу	110
5.6	Гельминтке қарсы белсенділігін анықтау	111
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым	113
6	**«АРТЕГОН» ШАРТТЫ АТАУЫМЕН ТАБЛЕТКАЛАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ**	115
6.1	Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ветеринария саласында гельминттерге қарсы дәрілік заттардың сегментін талдау	115
6.2	«Артегон» таблеткаларының құрамын және технологиясын жасау	119
6.3	«Артегон» таблеткаларының сапа критерийлері және стандартизациясы	124
6.4	«Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу	125
6.5	«Артегон» таблеткаларын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі	126
	Алтыншы бөлім бойынша тұжырым	127
	ҚОРЫТЫНДЫ	129
	ПАЙДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	131
	ҚОСЫМШАЛАР	144

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылған:

Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі N 193-IV Кодексі.

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

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

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

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 25 тамыздағы № 680 бұйрығы.

Биологиялық белсенді заттарды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеу ережесін бекіту туралы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министірінің 2009 жылғы 19 қарашадағы №745 бұйрығы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ДЗ - Дәрілік заттар

Б.з.д. – Біздің заманымызға дейін

АҚШ – Америка Құрама Штаттары

GACP – Дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау

ДӨШ – дәрілік өсімдік шикізаты

ББЗ – Биологиялық белсенді заттар

СҮ – Стандарттық үлгі

ТМД – Тәуелсіз мемлекеттер достастығы

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

ДДСҰ – Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы

айн/ мин – айналым/минут

ЖҚХ – Жұқа қабатты хроматограмма

ҚР – Қазақстан Республикасы

АНҚ – Аналитикалық нормативті құжат

HSCCC – Жоғары жылдамдықты кері ағынды хроматография

HSQC – Гетероядролық дара квантттық корреляция

COSY – Корреляционды спектроскопия

DEPT-135 – Бұрышы 135° күшейту бұрмалаусыз ауыстыру жолымен поляризация

DEPT-90 – Бұрышы 90° күшейту бұрмалаусыз ауыстыру жолымен поляризация

ДХМ – Дихлорметан

ДМСО – Диметилсульфоксид

ASA – Ацетилсалицил қышқылы

НТҚ – Нормативті техникалық құжат

МФ – Мемлекеттік фармакопея

$ИК_{50}$ – Ингибирлеу концентрациясының жарты мәні

МемСТ – Мемлекеттік стандарт

ҚЖ – Қосалқы жұмыстар

ТҮ – Технологиялық үрдіс

ТЭН – Техника-экономикалық негіздеме

CO_2 - Көмірқышқылды экстракт

ЯМР – Ядерлі магнитті резонанс

ФБЕ – Фосфатты-буферлі ерітінді

УК – Ультра күлгін

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі

Қазақстан Республикасының стратегиялық саясат бағыты импортталған дәрілік препараттардан жоспарлы тәуелділігін төмендету жолымен, яғни отандық өндіріс күштерін, шикізат ресурстарын, еліміздің ғылыми-техникалық потенциалын және фармацевтикалық өндірістердің базасында ғылымды көп қажет ететін технологияларды жасау [1]. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасының басты даму бағыттарының бірі фармацевтикалық индустрияны отандық шикізаттың есебінен дамыту болып табылады. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Реестірінде тіркелген 7000-нан астам дәрілік препараттар бар. Отандық препараттарды үлесі – 30 %, құндық – 10 %, тиісінше, фармацевтикалық тауарлардың 90 %-ы импорттық дәрі-дәрмектерге сұраныс есебінен қанағаттандырылады. Елдегі импортқа тәуелділік жағдайында фармацевтикалық нарыққа отанда өндірілген жаңа дәрілік заттармен қамтамассыз ету Қазақстанның фармацевтикалық өнеркәсіптің қалыптасу процесінде маңызды кезеңі болып табылады

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, қазіргі уақытта бүкіл әлемде адамдар сексен пайызға дейін ауруларын емдеуге дәрілік өсімдіктерді пайдаланады. Бұл олардың фармакологиялық әсерінің поливаленттілігіне, өсімдіктердің биологиялық белсенді заттардың кешенді құрамына байланысты. Фитопрепараттар үшін жұмсақ терапевтік әрекет, аз уыттылық, жанама әсерлердің аз болуы және шикізаттың экономикалық тұрғыда қолжетімділігі тән. Бұлардың барлығы олардың синтетикалық препараттар алдында артықшылықтарын және олардың көптеген аурулардың терапия препараттары ретінде анықтайды.

Ежелден Қазақстанның аумағы ғасырлар бойы дәстүрлі медицинада кеңінен пайдаланылған, орасан зор қоры бар дәрілік өсімдіктерге ие. Осындай эндемиялық өсімдіктер ішінде медицинада және этнофармацияда гельминттерге қарсы қолдану тәжірибесі бар Қазақстан аумағында кең таралған Asteraceae отбасына жататын дәрмене жусаны (*Artemisia cina* Berg.) болып табылады. Қазіргі уақытта Республикамыздың барлық аймақтарында паразитарлық аурулар адамдар мен жануарлар арасында көшбасшы орын алып отыр [2]. Осыған орай бай тарихын, құндылығын, қолжетімділігін және дәрі-дәрмек Реестірінде осы өсімдіктен дәрілік препараттардың жоқ екенін ескере отырып, дәрмене жусан шөбінің компоненттерін терең зерттеп, субстанциясынан әр түрлі дәрілік қалып жасау қажет болып отыр.

Зерттеудің мақсаты

Дәрмене жусан шөбінен дәрілік препараттар жасаудың технологиясы және оларды стандарттау.

Зерттеудің міндеттері:

1. GACP талаптарына сай дәрмене жусан шөбін жинаудың, жинаудан кейін өңдеудің технологиясын жасау.
2. Дәрмене жусаны шөбінің фармакопеялық және фармако-технологиялық параметрлерін жасау және оны стандарттау.

3. Экстракт және матрицалық тұндырма түрінде фитосубстанция жасаудың технологиясы және оларды стандарттау.

4. Дәрмене жусаны фитосубстанциясының қауіпсіздігін және биологиялық белсенділігін анықтау.

5. Дәрмене жусан шөбінің экстрактысымен таблетка жасаудың фармацевтикалық негіздемесін жасау.

6. Таблетка өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу объектілері: зерттеу объектісі болып, 2014-2015 жылы Оңтүстік-Қазақстан облысы аумағында, Дермене ауылында жиналған дәрмене жусан (*Artemisia cina* Berg.) шөбі болып табылады.

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

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғаш рет МФ және ЕФ талаптарына сай дәрмене жусан шикізаты ауқымды зерттеліп және стандартизацияның фармакопеялық критерийлері анықталды.

Алғаш рет сантониннің максималды шығыны 3,75% тең критикаға дейін CO_2 – экстракт алудың оңтайлы технологиясы жасалынды және ҚР МФ сәйкес стадартизацияланды. Зерттеудің жаңашылдығы №2016/0581.2 (Қосымша А) өтінім беру арқылы расталды.

Алғаш рет *Artemisia cina* шөбінен жоғарғы жылдамдықты кері ағынды хроматография (HSCCC) әдісімен флавоноид және терпендер класына жататын екі жаңа химиялық қосылыс алынды.

Алғаш рет CO_2-экстрактының антиоксиданттық, қабынуға қарсы, жансыздандыратын, микробқа және зеңге қарсы және гельминттерсе қарсы белсенділігі анықталды.

Алғаш рет «Артегон» шартты атауымен таблеткалар құрамы жасалынды.

Қорғауға шығарылатын негізгі мәселелер:

Шикізатты дайындаудың, сақтаудың технологиясы және стандартизациясы.

Фитосубстанция түрінде жаңа дәрілік заттар жасау (CO_2-экстракт, матрицалық тұндырма, «Артегон» шартты атауымен таблеткалар).

Таблека өндірісінің техника-экономикалық негіздемесінің толық циклы.

Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы:

GACP талаптарының стандарттарына сай дәрмене жусан шөбін жинаудың және дайындаудың технологиясы жасалынды (Қосымша Ә, Б).

Тәжірибелік фармацевтикалық өнеркәсібіне енгізу үшін жаңа дәрілік заттар түріндегі фитосубстанция (матрицалық тұндырма, экстракт) және «Артегон» шартты атауымен таблеткалар ұсынылған (Қосымшалар В, Г, Д).

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург қ.,

2014 ж.), «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты III ғылыми-тәжірибелік халықаралық қатысуымен конференция (Алматы қ., 2014 ж.), III Международная научно-практическая конференция «Интеграция фармацевтической науки, образования и практики на современном этапе» (Алматы қ., 2014 ж.), Международная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития фитохимии» (Қарағанды қ., 2015 ж.), International Conference Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice (Люблин қ., Польша, 2015 ж.), «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты IV ғылыми-тәжірибелік халықаралық қатысуымен конференция (Алматы қ., 2015 ж.), Международная научно-практическая конференция «Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана» (Алматы қ., 2016 ж.), Международная научно-практическая конференция студентов и МУ в рамках III Международной научно-практической конференции «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» посвященной 25-летию Независимости Республики Казахстан (Алматы қ., 2016 ж.), 10th International Symposium on chromatography of natural products (Люблин қ., Польша, 2016 ж.), «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге» атты V ғылыми-тәжірибелік халықаралық қатысуымен конференция (Алматы қ., 2016 ж.).

Жарияланым туралы деректер

Зерттеу нәтижелері бойынша 20 еңбек жарияланды, соның ішінде:

- Web of Science дерекқорына кіретін халықаралық журналдағы жарияланым – 1;
- Қазақстан республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы жарияланым – 8;
- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдарындағы жарияланым – 11;
- Пайдалы модельге тапсырыс – 2.

Ғылыми бағдарламаларға жоспарына сәйкес зерттеу міндеттерінің байланысы

Диссертациялық жұмыстың фрагменттері «Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) инновациялық дәрілік заттар жасаудың технологиясы және оларды стандарттау» атты С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ университеттік жоба аясында жасалды (Қосымша Е).

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

Диссертация 178 бет мәтінінде, компьютерде орындаған, 35 кесте және 87 сурет бар. Әдебиеттер тізімі 184 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектерінен құрайды. Қосымшалар А әріпінен Х әріпіне дейін тіркелген.

1 ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНЕРКӘСІБІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ДАМУ БОЛАШАҒЫ

1.1 Тұйық циклды пайдалана отырып дәрілік заттарды өндіру: фитониринг және оның перспективалары

Қазақстан Республикасының дәрілік саясаты қолжетімді дәрілік препараттардың қағидасына негізделген [3]. Қазақстанда фармацевтикалық өндірісте тәуелсіз экономикалық процессті болдырудың негізгі сатысы болып фармацевтикалық нарықтағы импортқа тәуелді жағдайын болдырмай өзіндік елді мекенді қауіпсіз, сапалы, жоғарғы эффективті жоғарлату болып табылады [4].

Қазіргі уақытта әлемдік нарықта өсімдіктен алынған дәрілік препараттардың үлесі 40 % құрайды. Соңғы он жылдықта бүкіл әлемде елді-мекенді өсімдіктен алынған дәрілік заттардың синтетикалық дәрілік заттарға қарағанда әсерінің жұмсақтығы, тәуелділігі аз және қосымша эффектілерінің аздығы қызықтыра бастады.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының көрсеткіші бойынша қазіргі уақытта әлемдегі адамзаттың сексен пайызы (шамамен 5 миллиард адамдар) өз ауруларын емдеу үшін өсімдік дәрілік заттарын қолданады. Шамамен әлемдік дәрілік заттардың төрттен бір үлесі тікелей өсімдік дәрілік заттарынан алынған немесе негізгі өсімдік құрамынан синтезделіп алынған [1].

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өндірісінің технологиясын дамыту сапалы және фитопрепараттарды дамыту негізінде стратегиялық тиімді, ал ол өз кезегінде елдің аумағында дәрілік өсімдіктердің шикізатының қорының жеткілікті мөлшерде болғандығы, дәрілік өсімдік шикізатынан жаңа дәрілік препараттарды алудағы ғылыми-техникалық потенциалдың маңыздылығына да байланысты. Осыған орай негізгі приоритетті отандық фармацевтикалық өндірісті дамыту барысында жаңа дәрілік заттарды іздеу, отандық фитосубстанцияның түпнұсқасын фармацевтикалық өңдеу және олардың негізінде дәрілік препараттарды қолданысқа енгізу [5].

Біздің елдің табиғаты еш жерде кездеспейді және алуан түрлі. Республиканың ауқымды территориясында ғылымға және тәжіребиеге өте бағалы әр түрлі «тірі табиғаттың қазынасына» бай. Ғылыми әдебиеттердің мәліметтеріне сай, Қазақстан территориясында 250 түрлі дәрілік өсімдіктер кездеседі [6].

Заманауй медицинада ғылыммен негізделген дәрілік заттардың емдік қасиеті ерте заманнан бері эмпирикалық түрде қалыптасып келеді. Заманауй медицинада кең көлемде дәрілік өсімдіктердің биологиялық мынадай белсенді заттары терпендер, флавоноидтар, алкалоидтар, эфир майлары, органикалық қышқылдар, фенол қосылыстары, илік заттар және т.б. қолданылады. Заманауй зерттеулерінің құжаттары бойынша, өсімдік дәрілік заттар дегеніміз - бұл толықтай құрастырылған биогенді кешен, онда әсер етуші заттар, екіншілік метаболиттер, протеиндер, хлорофиллдер, макро - және микроэлементтер, бейорганикалық тұздар және т.б. [7].

Тірі жасушадағы қалыптасқан кешен адам ағзасына өте ұқсас, айырмашылығы активті фармацевтикалық компоненттердің химиялық оқшаулануында, тез ассимиляцияланады, сонымен қатар қосымша эффекттерінің саны аз. Қазіргі этапта фармация ғылымында ең тиімді болып өсімдік ресурстарын кешенді зерттеу арқылы жаңа эффективті сапалы және қауіпсіз дәрілік препараттар жасау болып табылады. Өсімдік шикізатында кездесетін биологиялық белсенді компонентті кешені поливалентті қасиеттері бар, олар ағзадағы әр түрлі жүйені стимулдейді немесе жетпейтін функцияны толықтайды. Жұмсақ немесе ереже бойынша ұзартылған әсері бар, аллергиялық әрекеттесу туындамайды немесе асқынуды болдырмайды. Сонымен қатар, дәрілік өсімдіктердің құрамында антиоксидантты компоненттерді құрайды. Ал олардың әсерінен метаболизм өнімдерімен токсикалық заттар ағзадан шығарылады, көбінесе бос радикалдар күйінде [8].

Ерте заманнан бері өсімдіктерді емдік мақсатта қолдана бастаған. Ерте замандағы мифтер мен аңыздарда жазылғандай өсімдіктерден алынған тұнбалар мен қайнатпаларды ауыз қуысын шаюда, тіс ауруында, жараларды таңуда, асқазан ішек-жолдарының ауруына, сонымен қатар түрлі қабыну процесстерінде қолданылған [9].

Дәрілік шөптерді ерте замманнан бері қолданылып келе жатқанын археологтардың жазбаларынан да кездестіруге болады. Дәлел негізінде археологтардың саз балшықтан жасалған ыдыстардың сынықтарын тапқанда дәрігерлік тәжіребиеде қолданылған – тұнбаларды езіп дайындайтын арнайы ыдыстар болды.

Египеттін ерте заманғы тұрғындары да емдік шөптерді қолданған. Жазылған мәліметтерге сүйенсек өсімдіктердің емдік қасиетін олар вавилондықтар мен ассирийстерден үйренгенін, себебі көптеген дәрілік шөптердің атауларының бастамасы вавилонян тілінде жазылған және египет тұрғындарының сексеннен астам дәрілік шөптердің түрлерін білген. Б.з.д. 4000 жыл бұрын Египеттің ерте тұрғындары фармакопеяға ұқсас құжат құрастырған. Онда Египетте қолданылған дәрілік шөптер жүйеленген түрде жазылған. Бұл фармакопея жайында папируста жасалған ғалымдардың жазбасында табылған [10].

Ауруларды емдеуде дәрілік шөптерді қолдануды медицинаның атасы Гиппократ (460-377 жж. б.з.д) ұсынған. Ол 230 түрлі дәрілік шөптерге емдік қасиетіне ғылыми негіздеме жасап берген. Көптеген өсімдіктердің емдік қасиеті жайлы қызықты және пайдалы жазбалар ерте замандағы ұлы мынадай ойшылдардың Диоскарида, Плинея және Галеннің жазбаларында да келтірілген [11].

Эмпирикалық медицинаның өзіндік даму жүйесінің екінші өкілі болып – Қытай медицинасы болып табылады. Оның негізін қалаушы Щен Нунь болып табылады. Ол б.з.д. 3 мың жыл бұрын өмір сүрген. Түрлі ауруларды емдеуде ол өзінің тәжіребиесінде 230 түрден астам дәрілік және улы шөптерді қолданған [12].

Ал Ресейде дәрілік шөптермен ауруларды емдеуді Петр I басқарып отырған уақытынан бастау алған. Оның жарлығы бойынша 1714 жылы Санкт-

Петербург қаласында Дәріханалық бақ орнатқан – қазіргі уақытта ол В.Л. Комаров атындағы РҒА Ботаникалық институттың Ботаникалық бағы деп аталады. Кейінірек мұндай бақтар ірі қалалардың әскери лазареттерінде ашылды. Жүйелік зерттеу нәтижесінде өсімдіктердің емдік қасиеттеріне ғылыми негіздеме жасауға мүмкіншіліктер туындады.

Ұлы ресей ғалымы Ломоносов өз жазбаларында жаңа піскен жеміс-жидектердің шырыны емдік қасиеті цинга ауруын тудырмайтынын, ал оның шәкірті Лепехинда өз жазбаларында қайың, қарағай және шырша ағаштарының шырыны да осы ауру тудырмайтынын жазған.

Өсімдіктен алынған дәрілік заттар көптеген фармакологиялық терапевтикалық қасиет көрсетеді (қабынуға қарсы, кардиотоникалық, қантоқтатқыштық, ауруды басатын, регинирлейтін) және реттеушілік (патогенді, зәрайдағыш, тыныштандыратын) әсері бар, қан қысымын және жүрек қан-тамырлар жүйесін реттейтін, ағзадағы зат алмасу процессіне әсері бар, қорғаныштық қасиетін де жоғарлатады және лейкоциттердің фагоцитарлық әсерін, сонымен қатар кок микрофлорасының ферментативтік активтілігін төмендетеді және ауыз қуысындағы шырынды қабаттың сіңірімділігін реттейді.

Дәрілік шөптермен емдеу және профилактика жасаған уақытта аллергиялық реакциялармен жағымсыз әсерлері аз кездеседі. Дәрілік заттардан ажырату ыңғайлылығы микроэлементтердің, дәрумендер, эфир майлары мен биогенді заттардың бар болғаны [13].

Жаңа дәрілік препараттар қазіргі уақытта жасауда ең маңызды бағыт болып жаңа субстанцияларды синтездеу сонымен қатар дәрілік өсімдіктерден жекеленген биологиялық белсенді заттар бөліп алу болып табылады.

Өсімдіктерден бөлініп алынған биологиялық белсенді дәрілік заттар синтетикалық белсенді фармацевтикалық компоненттерге қарағанда бірқатар артықшылықтары бар. Негізгі артықшылығы болып ББЗ тірі жасушада пайда болады. Жануар немесе өсімдік жасушасына қарамай, себебі олардың негізгі құрылымы таңқаларлықтай ұқсастыққа ие. Мұндай аналогиялық ұқсастық жасушаның құрылымында да емес көптеген жасушадағы биохимиялық процесстер де ұқсас жүреді. Өсімдік жасушасында түзілген заттар осы жасушаның қасиетіне де ұқсас боп кетеді, егер басқа жасушадағы улылыққа да қарсы тұра алады. Мұндай адаптация молекуланың активті ингредиенттеріне атомдардың қарсы тұруында ғана емес, жасушадағы басқа да компоненттердің болуында, олар активті ингердиенттер ретінде қолданылып жатқан химиялық қосылыстың әсерін жоғарлатады немесе тежейді. Осыған байланысты тірі өсімдік жасушасындағы түрлі биологиялық активті заттар улы бола тұра адам мен жануарлардың жоғары жасушасында өтетін химиялық реакцияның барлық жүйесіне синтезделген аналогтан айырмашылығы әсер ете алмайды.

Өсімдік тектес дәрілік субстанциялардың екінші артықшылығын да ескеруіміз маңызды. Сұрақтың негізі болып біздің жер шарымызда жануарлар мен өсімдіктердің даму жолдары болып табылады. Өсімдіктердің эволюциясы жануарлар ағзасының эволюциясымен тығыз байланыста. Жануарлардың ағзасы өсімдіктермен салыстырғанда өздігімен табиғаты бейорганикалық заттардан құрастыра алмайды, сондықтан органикалық өнімдерді жеу керек –

өсімдіктер немесе басқа жануарлар, оларда өз кезегінде өсімдіктермен қоректенеді. Сондықтан, жануарлардың өсімдіктердің табиғатына миллион жылдар бойы бейімделіп келеді. Мұндай жануарлар мен өсімдіктер арасындағы тікелей байланыс адамдармен жануарлардың іш құрылысының қалыпты өмір сүруіне химиялық құрылымының реттелгенділігін көрсетеді [14].

Дәрілік өсімдіктер мыңдаған жылдар бойы негізінде ауруларды емдеуге ғана қолданылған, және әр түрлі климатты зоналармен континенттердегі өсімдіктерді қолданды. Дамушы елдерде жиырмасыншы ғасырдағы фармакология мен химияның жеткен жетістіктері жоғарғы эффективті препараттарды алуға әкеп соғады, емдік дозалары миллиграмды құрайды. Дегенмен соңғы уақытта көптеген дәрігерлер мен науқастар өсімдіктерден алынған дәрілерге көп көңіл бөледі, табиғи өнім болса да.

Өсімдіктен алынған дәрілік заттарға көп көңіл бөлудің басты себебі химиялық жолмен алынған дәрілік заттардан кейін асқынулардың көбеюі. Әлемдік қауіпсіз дәрілерді бақылау жүйесін 58 мемлекет құрды. Белгілі болғандай, мысалы АҚШ дәрілік заттарды дұрыс қолданбаған тұрғындары жыл сайын 5 миллионнан 8,8 миллионға дейін ауруханаға аурулар жатқызылады, ал 200000 адам қайтыс болады. Дәрілік препараттардың қосымша әсеріне байланысты, АҚШ та 76,6 млрд. доллар жылына қаржылай шығындарды құрайды. Францияда 1997 ж шамамен ауруханадағы 10 % аурулар қолайсыз қосымша реакциялардың әсерінен ауруханаға түскен. Дәрілік заттардың қосымша әсері 1317650 емделушіде, оның ішінде 33 % ауыр жағдайда, ал 1,4 % хәл үстінде болып тіркелген[15].

Мұндай нашар көрсеткіштерге себептер сан түрлі, препараттың жоғары биологиялық белсенділігі, халықтың химиялық заттарға сенсибилизациясы, дәрілерді жүйелі қолданбау, медициналық қателік, сапасыз дәрілік препараттарды қолдану.

Жапонияда 1974 жылдан бастап 1989 жыл аралығында 15 есе көп өсімдіктерден алынған дәрілік заттар сатылған, сондықтан фармацевтикалық өнімдерді 2,6 рет жоғарлатқан көрсеткіш алынды. Қытайда 1993 жылы өсімдіктерден алынған дәрілік заттарды 2,5 миллиард долларға сатқан.

АҚШ да 25 % жазылған рецепттер өсімдік препараттарынан алынған дәрілік заттарды құрайды, сонымен қатар өсімдіктен алынған дәрілік препаратттарды алатын жастар болып табылады. 60 % сұралған Голландия және Белгия азаматтары мен 74 % Англия азаматы ұлттық жүйеде альтернативті медицинаны талап етті [16].

Бүкіл әлемдік денсаулық сақтау ұйымының бағасы бойынша 80 % халық, әсіресе дамыған мемлекетте, дәріханаларда қымбат дәрілерді сатып алуға ақшасы жоқ және халық медицинасына сенуді жалғастырады, алдымен емдік шөптерге.

Қазақстанда да өсімдіктен алынған дәрілік заттарға сұраныс көп, себебі шамамен 90 % медикаменттер шет елден алынады және бағасы қолжетімсіз. Дәріханадағы өсімдіктерден алынған дәрілік препараттар негізінде Үндістаннан, Пәкістаннан, Шри-Ланкадан,біздің мемлекетте өспейтін дәрілік заттардың негізінде алынады. Сонымен қатар Украина, Ресей, Германия,

Францияға көптеген дәрілік атауы бар шөптерді импорттайды. Қазақстанда мыңдаған шикізаттар шығарылады, тек біз дайын бірде бір препаратты экспорттамаймыз [17].

Соңғы уақытта фитотерапияға ғылыми қызығушылық артты тұрғындардың жас ерекшелігіне байланысты, үлкен жастағы қариялардың көбеюі, түрлі аурулармен ауырып дәрілік заттармен ұзақ терапияны қажет ететін және қосымша әсердің пайда болуын төмендету барысында іске асады. Фитотерапияның педиатриялық тәжіребиеде ерекше ролін, нәзік терапевтикалық әсеріне және келеңсіз жағдайлардың сирек кездесуінде [18].

Аса қажеттіні айта кетсек өсімдіктерден алынған дәрілік препараттарды алудың арзандығында және қарапайымдылығында, сонымен қатар мемлекеттің территориясында дәрілік шикізатының қолжетімділігінде.

Қазақстанның Флорасы өзінің кеңдігімен және 6000 түрлі өсімдіктерге бай, жоғарғы активті биологиялық заттары бар қорымен ерекшелінеді. Климаттық жағдайы ыңғайлы жоғары эффективті биологиялық активті заттардың жиналуына және түзілуіне көмектеседі [19, 20, 21].

Сонымен, өсімдік тектес препараттар, ағзаға физиологиялық тиімді, ал кейбір ауруларды емдегенде олардың эффективтілігі жоғары және осы күнге дейін теңдесі жоқ болып табылады.

1.2 Дәрілік өсімдіктерді өсіру мен дайындаудың тиісті тәжірибесінің принциптері

Дәрілік өсімдік шикізатың сапасын қамтамасыз етуде оның құрамындағы биологиялық белсенді заттардың көптеген факторларға: түріне, физикалық, химиялық қасиеттеріне, топырақ, климаттық жағдайларына, өсірудің агротехникасына, суару және басқа да факторларға байланысты болып келеді. Осыған байланысты, Дүнежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) Басшылық принциптері дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау (GACP), олардың егжей-тегжейлі сипаттамасы келтірілген технологиялар үшін қажетті шаралар, дәрілік өсімдіктерді дұрыс өсіру және жинау, сондай-ақ тіркеу және оларды тиісті құжаттама деректер мен ақпараттарды уақытында өңдеу әзірленді. ДДСҰ Басшылық принциптері бойынша дәрілік өсімдіктерді тиісті іс-тәжірибемен өсіру және жинау (GACP) дәрілік өсімдік шикізат сапасын қамтамасыз ету үшін жалпы техникалық басшылық барысында тағайындалған [22]. Бүгінгі таңда GACP негізінде Еуропалық одақ, Қытай Халық Республикасы, Жапония, Үндістан, Малайзия, Украина, Белоруссия және Ресей Федерациясында әзірленіп және енгізілді [23, 24]. GACP бес бөлімнен тұрады: жалпы кіріспе, өсіру тәжірибесі, дәрілік өсімдіктердің өсірудуң тиісті тәжірибесі, дәрілік өсімдіктерді жинауды тиісті тәжірибесін ұйымдастыру, этикалық және құқықтық аспектілері.

Жекелеген дәрілік өсімдіктерді өсіру туралы тиісті тәжірибе монография құрылымының үлгісі және дәрілік өсімдіктерді тіркеу үлгісінің алты қосымшалары келтірілген. Осы тәжірибеде өсіретін дәрілік өсімдіктерді идентификациялау мәселелері, көбейту материалдарды, экологиялық және

әлеуметтік ортаға әсері, тыңайтқыштарды пайдалану, суару және дренажды таңдау, өсімдіктерге күтім жасау, өнімді жинау, жұмыс персоналы қаралған. Жабайы популяциялы дәрілік өсімдік шикізаттарын дайындау ерекшеліктеріне ерекше назар аударылды. Осындай ерекшеліктерінің бірі болып жиналатын дәрілік өсімдіктердің жинауға дейін географиялық орналасуын және популяцияның түр тығыздығын алдын ала анықтау болып табылады. Дәрілік өсімдіктерді жинау жабайы популяцияладың ұзақ өмір сүруіне ықпал етуі тиіс [22].

1.3 Жусанның *Artemisia* L. түрлерінің қазіргі жағдайын зерттеу

Бүгінгі таңда зерттеушілердің белсенді нысанасы ретінде жусан текті өсімдік (Artemisia) болып отыр. Жусан тегі - Artemisia L. (күрделі гүлділер тұқымдасы - Asteraceae) өзіне 400 түрлі өсімдіктерді, соның ішінде солтүстік жер бөлігінде, ТМД елдерінде 174 түрі таралған. Жусанның кең таралуы әр түрлі экологиялық жағдайларда: бетпақ, шөл далада, шабындықта, орманда, таулы аймақтарда, кейбіреулері барлық зоналарда арамшөп болып кездесе береді [25, 26, 27]. Жусандардың өмір сүруі бір және екі жылдық, көп жылдық шөптес түрімен жартылай бұталы, бұталы, биіктігі 5-170 см дейін жетеді [28].

Artemisia текті атауы б.з.д. 1550 ж. египеттік папирустарда, сонымен қатар Үлкен Плиния (Ежелгі Рим) жазбаларында кездеседі [29, 30]. Бүгінгі таңда зерттеуші – лингвисттер әдебиеттік зерттеулерде бұл сөздің шығуына нақты деректер айта алмайды. Artemisia сөзінің бір мағынасы болып емдік шипасы бар болғандықтан грек сөзі «artemes» – «дені сау», денсаулық беруші" өсімдік делінген [31, 32, 33, 34, 35, 36]. Орыс тілінде жусан сөзі славяндық «ұшу» - жану, ауызда ащы дәмі болғаннан шыққан делінген [37].

Фитохимия, фармакогнозия, фармакологиялық көзқарастарымен фитопрепарат жасау үшін, *Artemisia* тектес өсімдіктерді зерттеушілер қадағалап назар аударуы олардың құрамындағы биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) кешеніне бай болуына байланысты. Жусандардың жоғары деңгейде әйгілі болуы көптеген дәрілік заттарды шығару және жасау барысында, аталған өсімдік негізінде дәрі-дәрмек статусы бар, гомеопатиялық препараттарды, биологиялық белсенді заттарды жасау, сонымен қатар зерттеушілердің ұсынысы бойынша медицина тәжірибесінде пайдалану бола алатындығында.

Жан-жақты зерттеулер нәтижесінде жусанның көптеген түрлері дәрілік өсімдік шикізат ретінде және дәрілік препарат ретінде фармация индустриясында қолдануға ұсынылған. Қазақстан Республикасының және шет елдік Мемлекеттік Реестрлерде жусан өсімдігінің негізінде тіркелген дәрілік өсімдік шикізатттары және препараттар бар: «Ақшыл жусан шөбі», «Ащы жусан», «Бұташық таужусан шөбі», «Ащы жусан тұндырмасы», «Артехолин» (жусан), «Мараславин» (ащы жусаны), «Биттнердің түнұсқалы тамшысы» (ащы жусаны), «Биттнердің түнұсқалы тамшысы» гомеопатиялық препараттар (субстанция-тұнба гомеопатиялық тұндырма): «Жоғары жусан», «Ащы жусан», «Біржылдық жусан», «Ащы жусан шөбі», «Ащы жусанды брикетті домалақ», «Қара жусан шөбі (Чернобыльник)», «Таврикалық жусан шөбі», «Дәрмене жусаны шөбі», «Ащы тұнбасы» (ащы жусан), «Жусанның қою сығындысы»,

«Итжидек сығындысымен асқазан таблеткалары» (құрамына ащы жусанның қою сығындысы бар), «Тәбетті ашатын жиынтық (ащы жусан)», «М.Н. Здренко №2 микстура дайындау жазбасы» (қара жусан), «Соматон» (ащы жусан), «Витон» (ащы жусан) [37]. Гомеопатия саласында тіркелмеген ДӨШ кейбір түрлері, соның ішінде: емдік жусан және қара жусан. Ұлыбритания медициналық және гомеопатикалық тәжірибесінде ащы жусан, үнді жусаны және дәрмене жусаны дәрілік өсімдік шикізатынан гомеопатиялық дәрілік заттар ретінде ұсынылған [38].

Әдебиеттік мағлұматтар бойынша жусан негізінде келесі биологиялық белсенді қосымшалар мен дәрілік қалып түрінде бар: «Амара- тамшы», «Ик-мау хоан» (шайналатын шарлар), «Жусанды сигареттер» [39, 40, 41], «Сиверс жусанды шөбі», «Сұр жусанның эфир майы», «Якут жусаның шөбі», «Якут жусанының эфир майы», «Артезулен» (Якут жусанының 1 %-дық эфир майының ерітіндісі), «лиофильді Арглабин» препараты (жалаң тықыр жусан), «Арглабин» (2 % жақпа майы; жалаң тықыр жусан), «Жалаң тықыр жусанының эфир майы», «Сыпыртқы жусанының шөбі», «Оласкар» (сыпыртқы жусаны), «Ащы жусанның лиофилді түйіршіктері» [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49].

Халық медицинасында жусанның кең таралуына қарамастан фармакогностикалық зерттеулердің көлемі мен жусанның түрлерінің фитохимиялық құрамы салыстырмалы түрде Artemisia тегінің 15% ғана зерттелген [50, 51, 52, 53, 54, 55].

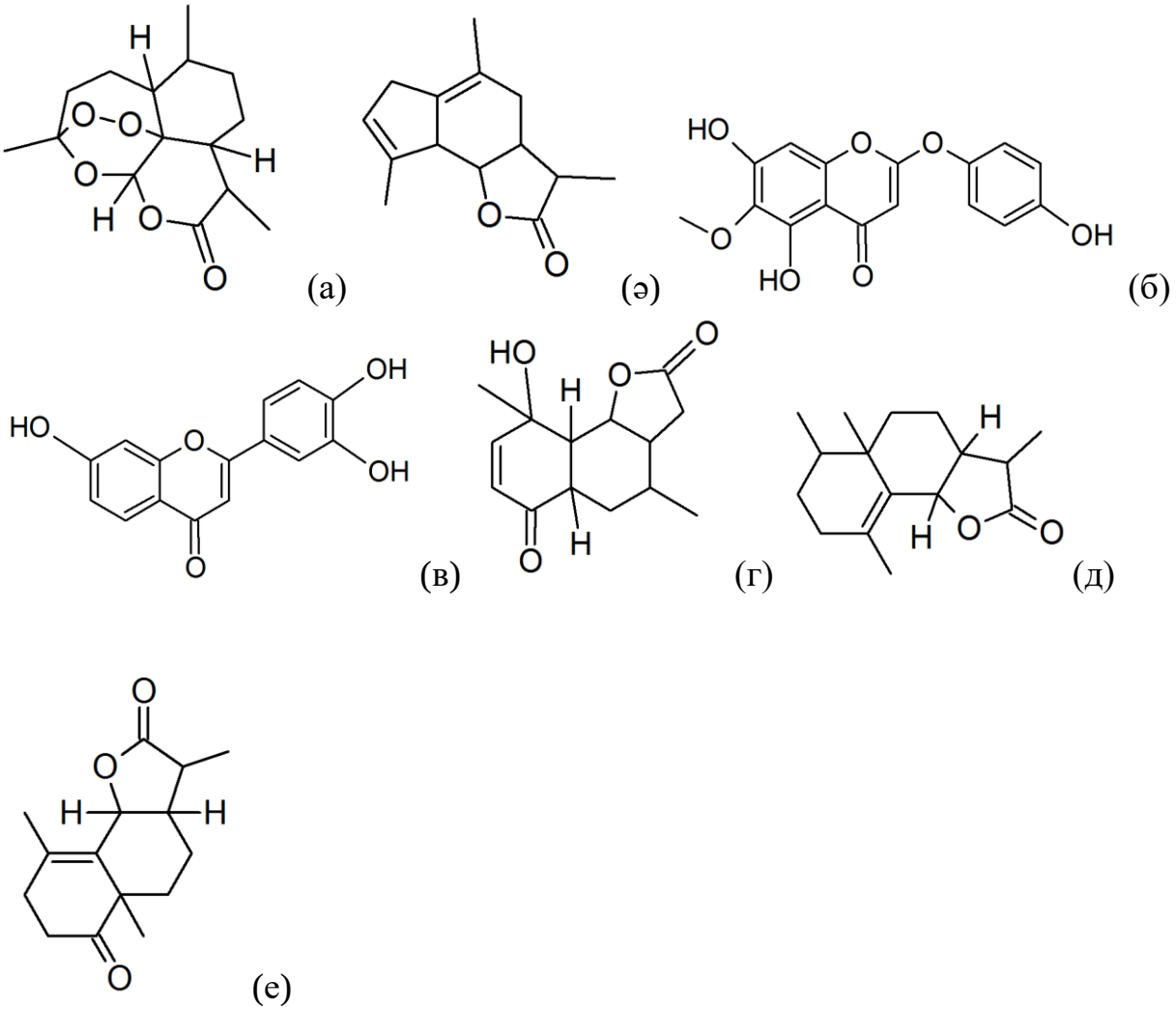
П.П. Поляковпен барлық флораны жіктеу жүйесі бойынша Жусан тегі үш туыс тармағына бөлінеді: Artemisia Less., Dracunculus (Bess.), Rydberg және Seriphidium (Bess.) Rouy [56, 57, 58].

Қазіргі уақытта жусанның химиялық құрамы мен фармакологиялық қасиеттері өзінің көптеген туыс тармағы - Artemisia арасында мынадай өкілдері ең белсенді зерттелуде: A. vulgaris, A. pontica, A. annua, A. absinthium, A. selengensis, A. gmelini, A. frígida, A. mongolica, A. jacutica, A. argyi, A. austriaca, A. austrica, A. abrotanum, A. arctica, A. glabella, A. gmelinii, A. frígida, A. sieversiana [25, 58].

Жусан түрлері өте маңызды, себебі олар дәрілік заттар, коректік және сәндік заттар ретінде экономикалық маңызды болып табылады, сонымен қатар құрамы бұзылған топырақтарда тыңайтқыш ретінде қолданысқа ие. Өсімдіктерден бөлініп алынған биологиялық белсенді заттардың кейбірі осы туысқа тиесілі, олар артемизинин, каппилярлы гуаинолид, фисетин, кверцетин, баррелин және артемалин, баррелиерин [59] 1 кестеде және 1 суретте көрсетілген. Алайда, бұл туыста кейбір таксонда да кездеседі, олардың кейбірі токсикалық немесе аллергиялық және өзгелері инвазивтілігіне байланысты түсімге кері әсерін тигізеді [60].

Кесте 1- Биологиялық белсенді заттар және олардың тиісті фармакологиялық белсенділігі [59]

Компонент	Белсенділігі
Артемизинин	Маляриядағ қарсы
Гуаинолид	Ісікке қарсы
Капилларисин	Ісікке қарсы
Фисетин	Вирусқа қарсы
Баррелин	Қабынуға қарсы
Артемалин	Қабынуға қарсы
Баррелиерин	Қабынуға қарсы

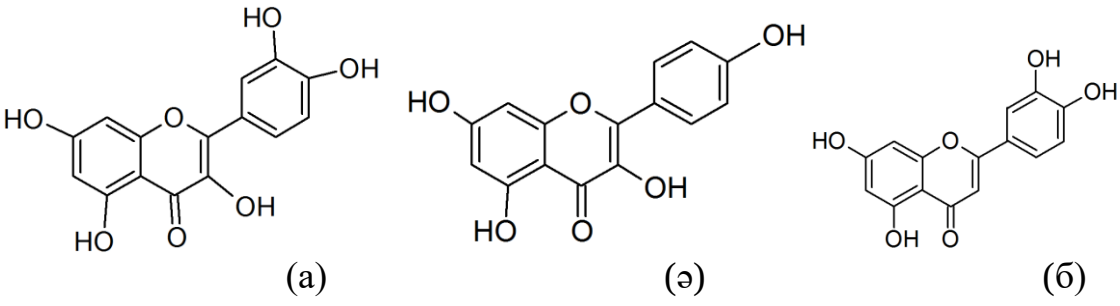


а – артемизинин, ә – гуаинолид, б – капилларисин, в – фисетин, г – баррелин, д - артемалин және е – баррелиерин

Сурет 1 – Жусан тұқымына жататын өсімдіктердің кейбір биологиялық белсенді заттар

Бұл туыстың көптеген түрлері халықтық медицинада ісік, қабыну және инфекция, саңырау құлақтар, бактерия мен вирустық ауруларды, безгек секілді ауруларды емдеуде кеңінен қолданылатын және олардың кейбірі әлі күнге

дейін сақталған [59, 61, 62, 63]. *Artemisia capillaris* (Инь-Чэнь) қытайлықтар мыңдаған жылдар аралығында гепатит В емдеу үшін қолданып келген, сонымен қатар клиникада гепатопротекторлық, өт айдайтын, қабынуға қарсы және зәр айдау мақсаттарында қолданылады [64]. Сонымен қатар, A. capillaris «Қытай Фармакопеясының» барлық баспаларына енгізілген [64, 65]. Өзге мысал ретінде *Artemisia ludoviciana* алуға болады, ол Мексикада испанкаға дейінгі уақыттарда асқазан ауруларын, паразиттік ауруларды, диареяны, өт қабының ауруларында және қант диабетінде кеңінен пайдаланылған [66]. Оның этанол сығындысы, транскрипцияның қабынуға қарсы факторы NF-кв мықты ингибитрі болып табылады [67]. Жусандар қабынуға қарсы және гастритке қарсы әсерге ие және Кореяда, Қытайда және Жапонияда бактериялық инфекцияларды, ісік пен қабынуды емдеу мақсатында ертеден қолданылып келеді [68]. Қант диабетін емдеу мақсатында да жусанның кейбір түрлері қолданылған, мысалы *Dracunculus L.* жусаны [69]. Ұлыбританияда пайдаланылады, *Artemisia herba-alba* Ираста шай ретінде қолданылады [70] және *Artemisia indica* Мексиканың ауылды аудандарында пайдаланылады [71]. *Artemisia tridentata* ароматты бұта тектес, ол Солтүстік Батыс Американың тауаралықтарында өседі және антисептикалық, глистогондық және ауруды басатын дәрі ретінде қолданылады. Бұл өсімдік сонымен қатар қабынуға қарсы қасиеттері құрамында кверцетин, кемпферол және лютеолин сияқты флавоноидтар: болуымен түсіндіріледі [67] (сурет 2).



Сурет 2 – *Artemisia tridentata* және үш флавоноидтың химиялық құрылысы: кверцетин (а), кемпферол (ә) және лютеолин (б)

Дәрілік заттар ретінде қолданысымен қатар, бұл тектес өсімдіктері сәндік, ароматты өсімдіктер мен аспаздық шөптер ретінде де атақты [63, 72]. *Artemisia dracunculus* (француздық эстрагон) жоғарыда айтып кеткен *Artemisia dracunculus L*. жусанға (орыс эстрагоны) жақын болып келеді және бұл атақты аспаздық шөп бүкіл әлемде қолданылады. Тағамның көзі ретінде қолданылуына қарамастан, бұл туыстың өсімдіктерінің кейбіреулері қауіпті улы қосылыстарға ие, мысалы *Artemisia verlotonum* жусаны. Бұл өсімдік ұстама ауруын емдеу кезінде ауруды басушы ретінде қолданылады, алайда бұл өсімдік экстрактісінен құрсақішілік қатты уланудан кейін, жануарларға зерттеулер жүргізіліп, дозасын төмендетті, және 4 г/кг дозасынан асқан жағдайда барлық жануарлар емдеуден кейін толығымен өліп кетті [67, 73]. Токсикалық қоспалардың өзге мысалдарына *A. maritima* алынған цинеол 3 суретте көрсетілген [61], *A. cina* алынған сантонин [42, 73], *A. absinthium* L. алынған туйон және сабинилацетат [75] жатады. Сондықтан бұл өсімдіктерде кездесетін биологиялық белсенді заттарды анықтау және олардың жаңа фармокологиялық белсенділгімен бақылап, оларды нақты бағалау бойынша зерттеулер жүргізілуі маңызды.

Сурет 3 – *Artemisia maritime* [75] және құрамындағы цинеолдың химиялық құрылысы

Қазіргі таңда қызықты және салыстырмалы түрде соңына дейін зерттелмеген Жусан туысының өсімдігі дәрмене жусан - *Artemisia cina* Berg. шөбі болып табылады.

Дәрмене жусан (*Artemisia cina* Berg.) шөбі - Оңтүстік Қазақстанның эндемикалық өсімдігі (сурет 4), сұр-жасыл жартылай бұта, көптеген негізінде ағашталған сабақтары бар, жалаңаш жапырақтары екі рет, үші рет қауырсынды телімделген, гүлдері ұсақ түтік тәрізді сарғыш, сыпырғы тәрізді гүлшоғырға жинақталған [58].

- Дәрмене жусаны

Сурет 4 – Дәрмене жусанының (*Artemisia cina*) Қазақстан аймағында таралу ареалы

Дәрмене жусанының сесквитерпеноиды – сантонин фармокологиялық әсердің кең спектріне ие: антигельминттік қасиетімен қатар, қабынуға қарсы, антипиретикалық, гемолитикалық, кардиотониялық, иммуномодулдеуші, сонымен қатар ісікке қарсы әсерге ие [78].

Сесквитерпендік лактонға бай және медицинада жаңа тиімділігі жоғары ісікке қарсы және иммуностимулдеуші препарттар жасау үшін негіз ретінде пайдаланылатын, табиғи қосылыстар қатарына сантонин – дәрмене жусанының (*Artemisia cina Berg. ex Polyak*) негізгі биоактивті компонентін жатқыза аламыз [79, 80, 81, 82, 83]. Сантониннің жақсы байқалатын физиологиялық белсенділігін айта кету қажет. Бұл қосылыстың әсерінің негізінде лактонды сақиналар, 1 циклде екілік байланыс, 10 көріністегі бұрыштық метилдік топ жатыр, олар антигельминттік әсер көрсетеді және ДНҚ полимераза, тимидилат синтетаза, инозинфосфат дегидрогеназа секілді ферменттерді ингибирлей отырып, ДНҚ-ның ингибирленуіне алып келеді. Дәрмене жусаны тұнбасын ісік тасымалдаушы жануарларда терапия барысында зерттеу нәтижелері, препараттың цитостатиктердің антибластомдық белсенділігін күшейте алатындығын көрсетті [84].

Дәрмене жусаны өсімдігін пайдалану ерте заманда басталды. 1830 жылы гүл кәрзеңкелерінің эфирлік экстрактісінен түссіз кристалды заттар бөлініп алынды, олар антиглисттік қасиетке ие болды; оны сантонин деп атады. Сол уақытта, Еуропаның ғалымдары арасында сантониннің құрылымын анықтауға басты назар аударылды, Италияда С. Канниццаро сантониннің химиясымен айналыса бастады [85, 86, 87, 88].

Дәрілік шикізаттардың жаңа түрлерін табу түрлі қорлар мен әдістерді қолдану арқылы орындалуы мүмкін. Әрине, халықтық медицинаның тәжірибесін пайдалану бұл жолда үлкен пайдасын тигізеді. Ең тиімді әдістердің бірі филогенетикалық уыстық принципі бойынша жаңа заттарды іздеу болып табылады. Осы пинципті пайдалана отырып, сантонинді іздестіру *Artemisia* туысында және оған жақын туыстарда жүргізілді. Бұл туыстан өзге сантонин *Arnica montana L.* туысында және *Argyranthemum* туысының түрлерінде анықталды [89].

Зерттеу барысында сантонин өсімдіктерде бірнеше құрылымдық модификацияларда кездесетіндігі анықталды: α-сантонин, β-сантонин, γ-сантонин, ψ-сантонин, Δ-сантонин, ψ-деоксисантонин, люмисантонин және т.б. алайда олардың кейбіреулері нәтижесінде шикізатты химиялық өңдеу барысында одан бөлініп алынатын артефакттар ретінде қабылданды. Сантониннің барлық құрылымдық түрлері арасында антигельминттік қасиетке тек α-сантонин ие. Антигельминттік белсенділіктің болуы зерттеушілердің, осы қатардағы байланыстарды бағытты түрде синтездеуге алып келді. Нәтижесінде қазіргі таңда сантонинді табиғи сесквитерпеноидтермен қатар, биотехнология және химиялық синтез жолдарымен де синтездеп алу кеңінен қолданылуда [90, 91, 92, 93].

Сантониннің қасиеттерінде, оны өсімдік шикізатынан бөліп алу негізделген, ол екі бағытта жүзеге асырылады: сантонинді органикалық еріткішпен бөліп алу және алдын-ала ізбесті сүтпен өңделген өсімдік материалынан сантонинді сумен немесе кальций тұздарының әлсіз спиртімен бөліп алу [94].

Антигельминттік әсерімен қатар сантонин антипиретикалық және гемолитикалық, кардиотоникалық белсенділіктерге ие [95, 96]. Сантониннің синтетикалық туындылары өкпе қызметі әлсіреген жағдайда стимулдаушы препарат ретінде қолданылады. Сантониннің туындыларының бірқатары жаңа антибиотикалық, ісікке қарсы, антимикробтық, антиоксиданттық және фитогормондық дәрілік препараттарды жасап шығаруда тиімді шикізат болып табылады [97].

Қазақстанда өсетін жусан, тиімділігі жоғары дәрілік заттарды жасап шығаруға бағытталған зерттеу жұмыстарының объектті болып келеді. Қазіргі таңда дәрмене жусанының эфир майларынан қабынуға қарсы биологиялық белсенді заттар бөлініп алынған және стандартталған, сырттай пайдалануға арналған дәрілік препараттар жасап шығарылған [98, 99, 100, 101].

Дәрмене жусанынан бөлініп алынған сесквитерпендік лактон негізінде, ҚР БҒМ фитохимия Институтында 2-хлорсантонин, оксим α-сантонина, 4α-метокси-5β-хлорсантонин, 1α,2β-дихлорсантонин, 2-хлор-4,5α-эпоксисантонин, оксим 4α-метокси-5β-хлорсантонин жасап шығарлыған. Альфа-сантониннің және олардың туындыларының молекулаларының фармакофорлық тобының трихомонадаға қарсы, антимикробтық, фагоцитарлық, қабынуға қарсы және антивирустық қасиеттері зерттелген [102,103].

Дәрмене жусанының гүлінен алынатын сантонин дөңгелек глисттерге, әсіресе аскаридаға қарсы өте тиімді антигельминттік зат болып табылады, [104].

Дәрмене жусанының жапырақтарында, жас бұтақтарында, әсіресе гүлшоғырларында сантонин (сесквитерпендік байланыс), эфир майлары (1,5-3%) кездеседі, олардың құрамына цинеол (70-80%), d, 1-ос-пинен, терпинен, 1-а-терпинеол, терпиненол, 1-камфара, карвакрол, сесквитерпендік спирт - сесквиартемизол, бетаин, холин, ащы және бояғыш заттар, алма және сірке қышқылдары кездеседі.

Сантониннің түзілуі және жинақталуы жусанның көптеген түрлеріне тән болып келеді, олардың саны Қазақстанда 12, алайда сантонинге ең бай дәрмене жусаны болып табылады: әлі ашылмаған гүлдерінде 7% дейін сантонин, жапырақтары мен жасыл бұтақтарының ұштарында - 5,41% дейін, ал ұрықтары мен тамырларында сантонин кездеспейді. Гүлшоғыры: макро- және микроэлементтер – калий, кальций, магний, темір, марганец, шойын, цинк, молибден, хром, алюминий, вольфрам, селен, никель, стронций, қалайы, бордан тұрады [86].

Дәрмене жусанының эфир майы (дарминол) құрамында цинеолдың көп мөлшерде кездесуіне байланысты стафилококк, стрептококк, гонококктарға қарсы анық байқалатын антибактерицитік әсерге ие және антисептикалық зат ретінде қолданылады. Дарминол бұлшықет және қантамырлық ревматизм кезінде, невралгия мен люмбаголарда сырттай қолданылады. Зерттеу нәтижелері бойынша дарминол вена ішілік қолданған жағдайда артериялық қысымды төмендететіндігі, изоляцияланған жүрекке инотроптық және хронотроптық әсер етеді, қантамырларды тарылтады және ішектің бұлшық етінің тонусын төмендетеді [105-115].

Дәрмене жусанынан алынатын гвайазулен, күшті қабынуға қарсы әсерге ие, ол аллергиялық реакцияны төмендетеді, регенрациялық процесстерді күшейтеді, бронхалық астма кезінде, ревматизмде, экзема мен рентгендік күйіктерде қолданылады [116-122].

Халықтық медицинада дәрмене жусаны сулық экстракті бронхалық астманы емдеу кезінде қолданылады [123]. Спирттік экстракттары ларвицидтік [124] және туберкулезге қарсы белсенділікке ие [125].

Ежелден халық медицинасында және ауыл шаруашылығында жусанды малдарға құрттарға қарсы ауруды алдын-алу пайдаланған, Қазақстан Республикасы болашағы ауыл шаруашылықпен өркендеу екенін ескерсек тиімді және қолжетімді препарат жасап, нарыққа шығару тиімді. Дәрмене жусанының құрамындағы терпеноидтар мен флавоноидтардың жоғары және түрлі биологиялық белсенділіктерін ескере отырып, сонымен қатар Қазастан Республикасында шикізат базасының жеткілікті болуы шет елдерде Ирландия мемлекетінің School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Trinity College Dublin ғалымдары өсімдік шикізатын жаңартатын қор ретінде пайдалануға қызуғышылық туғызып отыр [126, 127, 128].

1.4 Адам және жануарлар үшін препараттарды өндірудің жалпы принциптері мен ерекшеліктері

Отандық ауыл шаруашылығында малдың өсуіне жоғары аурушаңдық және әсіресе, жас төлдің, жануарларының өлімі, айтарлықтай дәрежеде кедергі келтіреді. Сондықтан, мал шаруашылығында ветеринарлық қызмет көрсетуді жақсарту, ауыл шаруашылығында жануарлардың арсында кеңінен таралған аурулардың емдеу, неғұрлым тиімді әдістерді пайдаланып және аурудың алдын алу өзекті ғылыми міндет болып табылады.

Әлемдік тәжірибеде жануарлардың ауруларына қарсы күресте көрсеткендей, негізгі рөлі бұл ретте дәрілік терапия және ауруды алдын алу сияқты мәселелер экономикалық залал келтірілуі мүмкін.

Мал шаруашылығының қарқынды даму жағдайы ветеринарлық қызмет көрсету, емдеу – алдын алу ғана жануарларды жоғары деңгейде, ветеринарық қызметіне қамтамасыз ету құралдарына тікелей байланысты. Мал шаруашылығы және ветеринария саласында қажеттіліктері үшін дәрі-дәрмекті кеңейту негізінде отандық ветеринариялық фармацевтикалық өндірістерді дамыту арқылы шешу мүмкін.

Ветеринариялық фармацевтикалық өнеркәсіптің және ветеринариялық фармакологияның алдында ветеринария және мал шаруашылығына тезірек жаңа тиімділігі жоғары, уыттығы төмен және арзан емдеу-алдын алу бойынша препараттарды әзірлеу, өнеркәсіптік өндіріс тәжірибеге енгізу, игеру сияқты ортақ мақсаттары тұр.

Ветеринариялық препараттар адамдар пайдаланатын медицинадағы дәрілерге қарағанда қауіпті. Олардың қауіптірек болуына себеп мамандармен дәрілердің берілмеуінде, мысалы алғанда малды бағып, бақтаушы адамдар, санитарлар және дәл дозаларының болмауы әсер етеді. Жануарлардың ет, сүт, жұмыртқа сияқты өнімдерімен бірге қалдық түрінде жиналып ересектер мен балалардың ағзасына түседі. Жануарлардың нәжістерімен қоршаған ортаға түсіп, топырақты, суды және өсімдіктерге барады.

Қойылған сұрақтар ғылыми пысықтауды және осы базада іс-шаралар және отандық ветеринарлық фармацияда ұтымды ұйымдастыруды мұқият талап етеді.

Жүргізілген зерттеулер жаңа дәрі-дәрмек жасау, әзірлеуге технологиялық тәсілдерді дайындау бойынша және фармацевтикалық өнімді алуға тиісті нормативтік-техникалық құжаттаманы (технологиялық регламент), өткізу әдістерін бақылау (техникалық шарттары) және препараттарды қолдануда клиникалық тәжірибені (нұсқаудың) қамтиды.

Ветеринария саласында ветеринариялық препараттарды дәрілік өтініш ретінде регламенттеу үшін, осы қызметі бірқатар ережелерін реттейді.

Ветеринариялық фармация - шикізат базасын әзірлеп, ғылым және тәжірибелік қызмет бойынша ветеринариялық мақсаттарға арналған дәрілік заттарды және жемшөп қоспаларын жануарлар зерттеу, дайындау, стандарттау, сақтау және іске асыру үшін іздестіру ғылыми кешені.

Ветеринариялық фармация құрылымы мынадай негізгі бөлімдерді қамтиды: а) ветеринариялық мақсаттағы дәрі-дәрмек өндіру үшін шикізатты

іздестіру, зерттеу және әзірлеу; б) ветеринариялық дәрілік қалыптарды әзірлеу және дайындау технологиясы; в) ветеринариялық дәрілік қалыптарды зерттеу (құрылымдық, токсикологиялық, фармакокинетикалық; г) ветеринариялық мақсаттарға арналған дәрілік заттарды және жемшөп қоспаларын өндірістік мақсатта ұйымдастыру; д) дәрілерді бақылау және стандарттау; в) дәрілік аттарды сақтау және реализациялау (ұйымдастыру және экономика).

Сапаны қамтамасыз ету басшылық қызметкерлердің басты міндеті болып табылады және өнім өндіруші кәсіпорынның және оның барлық деңгейдегі әртүрлі сатыдағы бөлімшелерінің, сондай-ақ, жеткізушілер мен дистрибьюторлардың қатысуын және жауапкершілігін талап етеді. Сапаға қойылатын талаптардың орындалуын қамтамасыз ету үшін сапаны қамтамасыз ету және бақылау жүйесін мұқият әзірлеу және дұрыс ұйымдастыру қажет, ол толықтай құжатталуы тиіс және оның тиімділігі бақыланып отырады. Өндіруші кәсіпорын Қазақстан Республикасының нарығына түсетін мемлекеттік тіркеуден өткізу кезінде нормативтік-техникалық құжаттамада мәлімделген ветеринариялық препараттардың сапа көрсеткіштерінің, қауіпсіздігі мен тиімділігіне сәйкестігіне толық жауапты болады [130].

Ветеринариялық препараттарды өндіру барысындағы сапаны қамтамасыз ету жүйесі мыналарды қамтиды:

1) ветеринариялық препараттар осы Қағидалардың талаптарын ескере отырып өндіріледі;

2) өндіру мен оның сапасын бақылау жөніндегі барлық рәсімдер ветеринариялық препаратқа арналған техникалық шарттарда және нұсқаулықтарда белгіленген және жазылған, осы Қағидалар мен Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасының талаптарына сәйкес келеді;

3) өндіру, жеткізу және тиісті шикізатты, тиісті орау материалдарын пайдалану бойынша барлық шаралар қамтамасыз етілген;

5) бастапқы шикізатқа, орау материалдарына, аралық және дайын өнімге қажетті бақылау, өндірісті бақылау және өндірістің әрбір процесіне валидация жасалған;

6) дайын өнімді өндіру мен оны бақылау жұмысы бекітілген нұсқаулыққа (әдістемелерге) сәйкес жүргізіледі;

7) ветеринариялық препараттарға өнімнің әрбір сериясы нормативтік-техникалық құжаттаманың талаптарына сәйкес шығарылғаны мен тексерілгенін растайтын сертификат беріледі;

8) қолданыстағы шаралар жүйесі ветеринариялық препараттарды сақтау мен көліктен түсіру және кейінгі айналыс мерзімі кезінде олардың сапасын қамтамасыз етеді;

9) сапаға өзіндік инспекциялау және/немесе аудит жүргізу тәртібі жүйелі түрде сапаның тиімділігін бағалауға мүмкіндік береді.

Сапаны қамтамасыз ету жүйесін ұйымдастыру және тиісті деңгейде ұстап тұру және ветеринариялық препарат өндірісін дұрыс ұйымдастыру өндіруші жауап беретін міндеттерді орындау үшін білікті персонал санының жеткілікті болуына байланысты. Жеке лауазымдық міндеттер барлық қызметкерлерге түсінікті және құжаттандырылған түрінде болу керек.

Өндірушінің талап етілетін біліктілігі мен практикалық тәжірибесі бар қызметкерлерінің қажетті саны болуға тиіс. Жекелеген қызметкерлерге жүктелетін лауазымдық міндеттер шамадан тыс көлемді болмауға және оған шамадан жүктеме түсіруге ықпал етпейтін, өнім сапасына теріс әсер ететін болуға тиіс.Өндірушінің нақты ұйымдастырушылық құрылымы болуы керек. Басшылық қызметкерлердің қызметтік міндеттері жазбаша нұсқаулықта жазылуы тиіс.Өндіруші міндеттері өндірістік үй-жайларда немесе бақылау орындарында болуға байланысты барлық қызметкерлерді және қызметі өнім сапасына әсер етуі мүмкін басқа қызметкерлерді оқытуды қамтамасыз етуге тиіс.Базалық оқытудан басқа жаңадан алынған қызметкерлер өздерінің лауазымдық міндеттеріне сәйкес оқытудан өтуге тиіс. Персоналдың үздіксіз білім алуын ұйымдастыру және оның практикалық тиімділігін бақылау керек. Оқыту бағдарламалары әзірленіп, оларды өндіріс басшылары бекітуге және ӨББ-мен келісілуге тиіс. Оқыту хаттамалары кәсіпорында сақталады.

Келушілер және оқытылмаған қызметкерлер өндіріске және сапаны бақылауға байланысты аймақтарға жіберілмеуге тиіс. Қажет болған жағдайда оларға жеке гигиена ережесін, киім ауыстыру және арнайы киімді кию тәртібін алдын ала түсіндіру керек. Бұл тұлғаларға жете бақылау ұйымдастырылуы қажет.

Кәсіпорында персоналдың жеке гигиенасын сақтау қағидаларының нақты өндірістің ерекшеліктеріне бейімделген егжей-тегжейлі нұсқаулықтары әзірленуге тиіс [131].

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

Этнофармацияда ертеден дәрмене жусанын адамдар мен жануарлардың ауруын алдын-алу үрдісінде пайдалану ғасырлар бойы жалғасуда. Дәрмене жусанының химиялық құрамы оларда терпендер, флавоноидтар және эфир майларының болуымен ерекшеленеді. Осы аталған биологиялық белсенді заттардың болуы олардың әр түрлі фармакологиялық белсенділігінің бағытын айқындап, оларды дәрілік препараттарды алуға болатын потенциалды шикізат көзінде қарастыруға болады. Шикізаттың қорын және жабайы алқаптардағы дәрмене жусанын интродукциялау мәселесін шеше алатынын ескеріп, халық медицинасында гелминттерге қарсы пайдалану тарихы бар, осы шиізат негізінде жаңа қауіпсіз, сапалы, әрі эффективті әр түрлі құралдар жасау негізделіп отыр. Фармация және ветеринария саласында дәрілік өсімдік шикізатын қолданып, одан дәрілік құралдар жасаудың ерекшеліктеріне қойылатын талаптар бірдей.

2 ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ ЖӘНЕ МАТЕРИАЛДАРЫ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу нысаны болып 2014-2015 жылдардың жаз айларында Оңтүстік Қазақстан облысының Дермене ауылында гүлдеуге дейін, гүлдеу кезінде және жеміс беру фазаларында дәрмене жусан *(Artemisia cina* Berg.*)* шөбі дәрілік өсімдік шикізатының болып табылды. Өсімдіктің идентификациясы Қазақстан Республикасының РММ «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізілді (Қосымша И).

2.2 Зерттеу әдістері

Дәрмене жусан өсімдік шикізатын жинау әдісі. Дәрмене жусан *(Artemisia cina* Berg.*)* шикізатын жинауы мен дайындауы Оңтүстік Қазақстан облысының Арыс ауданының Дермене ауылдық округында Дәрілік заттарды жинаудың тиісті тәжірибесіне (GACP) сәйкес жүзеге асырылды.

Шөпті (сабақтары, жапырақтары және гүлдері) дайындау шілде-тамыз айларында, бұтақтаудың басталу фазасында жүргізілді. Шөбін жерден 10-15 см биіктікте кесіп, қолмен жинау және тазалау әдісін қолданып, регламенттелген уақыт 7.00-ден 10.00 сағат аралығында жинақталды. Шөпті кептіру «ФитОлеум» ЖШС ұйымында, қоршаған ортаның 28±5ºС температурасында, 10-15 см қабаттап төсеп кептірілді, мерзімді түрде аударылып отырылды. Кептірілген шөптің дайындығы сындырғанда сыну сипатына қарай бағаланды. Жиналған шикізат топырақтың қатты бөлшектері, қоқыс, шаң, жәндіктерге тексерілді. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы макроскопиялық, микроскопиялық белгілері бойынша ҚР МФ сәйкес тексерілді. Шикізатты 10 кг-нан крафт-қағаздар дайындалған қаптарға салынады, шикізат атын көрсетіп этикетка жабыстырып, дайындау орнын, жинау уақыты мен нетто салмағы көрсетіледі.

Дәрмене жусан шөбінің фармако-технологиялық және фармакогностикалық параметрлерін зерттеу әдістері

ДӨШ ұсақталу дәрежесін анықтау ҚР МФ, 1 т. «Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталуының дәрежесін анықтау» мақаласына сәйкес жүргізілді. Шикізаттың әрбір түрі үшін ұсақталған бөлшектерінің рұқсат етілген өлшемі сәйкес жеке бапта көрсетілуі тиіс.

ДӨШ бөгде қоспаларды анықтау. Бөгде қоспаларды анықтау ҚР МФ, 1 т, *2.8.2.* мақаласына сәйкес анықталды, ДӨШ зеңнің болуынан және қамба зиянкестерінің жұқпасынан таза болуы тиіс. Шикізаттағы бөгде қоспаларды көзбен шолу арқылы немесе үлкейткіш әйнектің (6х) көмегімен тексереді. Бөгде қоспаларды бөліп алады, өлшейді жіне қоспалардың мөлшерін пайызбен есептейді.

ДӨШ ауыр металлдарды анықтау. Зерттеуді фармакопеялық атомды-абсорбциялық спектрофотометрия әдісін пайдалану арқылы жасалынды (ҚР МФ, 1 т, *2.8.23 әдіс I, II*).

Өсімдік шикізатында радионуклидтерді анықтау әдістемесі. Қазақстан Республикасының ұлттық экономика Министрлігінің бекітілген 2017 жылдың

27 ақпанындағы № 155 бұйрықтың «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамассыз етуге санитарлы-эпидемиологиялық талаптардың» гигиеналық нормативтерінің» талаптарына сай болуы керек.

Меншікті салмақты анықтау әдістемесі. Меншікті салмақ өсімдік шикізат көлеміне ұнтақталған шикізаттың абсолютті масса қатынасы болып табылады. 5,0 г шикізатты (дәл өлшенді) сыйымдылығы 100 $см^3$ өлшеу колбаға салып, көлемі 2/3 болатындай *тазартылған су Р* құйдық және мезгіл-мезгіл ауаны шығара араластырып, қайнаған сулы моншада 1,5 – 2 сағат ұстадық. Содан кейін колбаны 20 ˚С-қа дейін суытып, тазартылған сумен белгіленген сызыққа дейін жеткіздік. Колбаны өлшеп және оның шикізат пен сумен салмағын анықтадық. Алдын-ала колбалардың сумен салмағын анықтадық. Меншікті салмақ мына формула бойынша есептеледі (1):

$$d_y = \frac{Pd}{P+G-F} \quad (1)$$

мұндағы Р – абсолютті құрғақ шикізаттың салмағы, г;

G – колбаның сумен салмағы, г;

F – колбаның сумен және шикізатпен салмағы, г;

d – судың тығыздығы, г/$см^3$ (d = 0.9982 г/$см^3$).

Көлемдік салмақты анықтау әдістемесі. Көлемді салмақты ұсақталынбаған шикізаттың табиғи немесе оның барлық көлеміне қатынасы, оған капиллярлар және ауамен толтырылған кеңістік жатады. Ұсақталмаған массасы 10 г шикізатты 100 мл өлшегіш цилиндрге салып, үстінен 50 мл *су Р* құйып, тез араластырып түзілген көлемін анықтайды. Алдын-ала өлшегіш цилиндр мен судың көлемі өлшеніп алынады, содан кейін шикізат салынғаннан кейінгі көлемін өлшеп, көлем айырмашылығын табады.

Көлемдік салмақ мына формула бойынша есептелінді (2):

$$d_o = \frac{P_o}{V_o} \quad (2)$$

мұндағы P_O – белгілі бір ылғалдықта ұсақталмаған шикізат, г;

V_0 – шикізаттың көлем (айырмашылығы бойынша алған көлемін), $см^3$.

Себілу салмақты анықтау әдістемесі г/см³. Себілу салмақты (d_H) ұсақталынған шикізат массасының табиғи ылғалдылығы бар шикізаттың толық көлемі, оған бөлшектердің тесіктері және олардың арасындағы бос кеңістік жатады. Өлшегіш цилиндрге ұсақталынған шикізатты салып, шикізатты аздап сілкіп тегістейді және оның алатын көлемін анықтайды. Содан кейін шикізатты өлшеп, себілу салмағы мына формуламен есптелінді (3):

$$d_H = \frac{P_H}{V_H} \quad (3)$$

мұнда P_H – ылғалдығы бар ұсақталынбаған шикізаттың салмағы, г;

V_H – шикізаттың алатын көлемі, $см^3$.

Кеуектілікті анықтау әдістемесі г/см³. Кеуектілікті ($П_с$) шикізаттың бос кеңістік ішіндегі шамасын сипаттайтын және бөлшектердің, және меншікті салмағы (тығыздықтың) көлемдік салмаққа меншікті салмақтың арасындағы айырмашылық қатынасы ретінде анықталады. Шикізат кеуектілігін мына формула бойынша есептейді (4):

$$П_C = \frac{d_y - d_O}{d_y} \quad (4)$$

где $d_У$ – шикізаттың меншікті салмағы, г/см^3;
d_0 – шикізаттың көлемдік салмағы, г/см^3.

Бөлектілікті анықтау әдістемесі. Бөлектілік ($П_Ж$) өсімдік шикізатындағы бөлшектер арасындағы бос шамалармен, көлемдік және себілу салмақтарының айырымдарының көлемдік салмаққа қатынасымен ерешелінеді. Бөлектілік келесі теңдеумен есептелінді (5):

$$П_ж = \frac{d_o - d_H}{d_o} \quad (5)$$

где d_0 – шикізаттың көлемдік салмағы, г/см^3;
$d_Н$ – шикізаттың себілу салмағы, г/см^3.

Шикізаттың бос көлемді қабатын анықтау әдістемесі. Бос көлем (V) кеңістік бірлігіндегі шикізат қабатының салыстырмалы көлемін сипаттайды (қуыстың ішіндегі бөлшектердің және олардың арасындағы) және бос қабатының меншікті салмағы және себілу массасының меншікті салмақ қарым-қатынасын анықтайды.

Еркін көлемді қабаты мына формула бойынша есептелі (6):

$$V = \frac{d_y - d_H}{d_y} \quad (6)$$

мұнда $d_У$ – шикізаттың меншікті салмағы, г/см^3;
$d_Н$ - шикізаттың үйілген салмағы, г/см^3.

Экстрагентті сіңіру коэффициентін анықтау. 5,0 г ұсақталған шикізатты (дәл өлшенді) өлшегіш цилиндрлерге салдық және оған экстрагент құйып (*тазартылған су Р* және әртүрлі спирт концентрациясын 30 %, 50 %, 70 %, 96 %) шикізат толық жабылатындай етіп, бірнеше сағатқа қалдырдық. Содан кейін шикізатты сүзгі қағазы арқылы басқа өлшеу цилиндрге сүзіп, алынған экстрагенттің көлемі арқылы анықтадық.

Экстрагентті сіңіру коэффициентін есептеу мына формула бойынша анықталды (7):

$$X = \frac{V - V_1}{P} \quad (7)$$

мұнда V – шикізатты толтырған экстрагент көлемі, см^3;

V_1 – шикізаттың сіңіруінен кейінгі экстрагент көлемі, мл;

Р – құрғақ шикізат салмағы.

ДӨШ экстрактивті заттарды анықтау әдістемесі. Саңылаулардың өлшемі 1 мм електен өтетін, шамамен 3 г майдаланған шикізатты (дәл өлшенді) ыспаланған колбаға салады, оған 5 ммл экстрагент қосады, колбаны тығынмен жабады, 0,01 г дейінгі дәлдікпен өлшейді және 1 сағатқа қалдырады. Одан соң колбаны кері суытқышқа қосады, 2 сағ бойы қыздырады. Колбаны суытады, тығынмен жабады, өлшейді және массаның шығынын экстрагентпен толықтырады. Колбаның ішіндегісін мұқият шайқайды және қағаз сүзгі арқылы құрғақ құрғақ колбаға сүзеді. 25 мл сүзіндіні құрғақ және дәл өлшенген фарфор табақшасында су мошаншасында буландырады. Құрғақ қалдықты тұрақты массаға дейін 102,5 ± 2,5 ˚С температурада кептіргіш шкафта құрғатады, содан соң температурада кептіргіш шкафта құрғатады, содан соң 30 мин бойы эксикаторда суытады және өлшейді [152].

Абсолютті құрғақ шикізатқа есептелген экстрактивті заттардың мөлшерін (Х) пайызбен формула бойынша есептейді (8) [152]:

$$X = \frac{m * 200 * 100}{m_1 * (100 - W)} \quad (8)$$

мұнда m – құрғақ қалдықтың массасы, граммен;

m_1 – шикізаттың массасы, граммен;

W – шикізатты кептіргендегі масса шығыны, пайызбен.

Кептіргендегі масса шығынын анықтау әдістемесі. Кептіргендегі масса шығыны ҚР МФ, 1 т, *2.8.32.* фармакопеялық әдістемеге сай анықталды.

Жалпы күлді анықтау әдістемесі. Жалпы күл ҚР МФ I, 1 т. *2.4.16* мақаласына сай анықталды.

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анықтау әдістемесі. Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл – бұл 100 г шикізатқа есептегенде сульфат немесе жалпы күлді бөліп алғаннан кейінгі қалған қалдық. ҚР МФ I, 1 т. *2.8* фармакопеялық әдістемесіне сай анықталды.

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

Жұқа қабатты хроматография әдісімен идентификациялау (ҚР МФ I, т. 1, *2.2.27*).

ЖҚХ әдісінде C18 Silica TLC Plates w/UV 254 сорбентімен маркалы алюминийден жасалған силикагельді қабатты пластина пайдаланылды.

Сыналатын ерітінді. 5 г субстанцияға 25 мл *хлороформ Р* қосады, кері суытқышпен су моншасында қайнағанға дейін қыздырады, суытады және сүзгіден өткізеді. Фильтратты вакуумда булайды. 10 мг құрғақ қалдықты 1 мл 96 % *спиртте Р* ерітеді.

Салыстыру ерітіндісі. 25 мг сантонинді *ҚР МФ СУ* 20 мл 96 % *спирт Р* ерітілді және сол еріткішпен көлемін 25,0 мл дейін ерітіндімен жеткізеді.

Силикагель қабатты ЖҚХ пластинкасының старт сызығына 10 мкл-ден сыналатын ертіндіні және салыстыру ерітіндісін жолақ түрінде тамызады. Пластинканы *гексан Р* – метанол – *тазартылған су Р* (9:1:1) еріткіштер бар

камераға салады. Еріткіштер шебі старт сызығынан 15 см өткенде, пластинаны шығарады, ауада кептіреді, *1% ванилиннің Р күкірт қышқылындағы Р* ерітіндісімен бүркеді. Компонентті УК сәулесінің флюоресценциясы арқылы иденттфикациялайды. Дақтар үшін R_f индексі есептелінді.

ЖЭСХ. ҚР МФ I, т. 1, *2.2.29*. Дәрмене жусан шөбінің компоненттік құрамы жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ 1525 HPLC system Waters®) әдісімен анықталды.

Салыстыру ерітіндісі. 1.0 мг *сантониннің МФ СУ* 1 мл *ацетонитрил Р* ерітеді алынған ерітіндіні саңылауының өлшемі 0,45 мм (Nylon66) мембраналық сүзгші арқылы сүзеді.

Сыналатын ерітінді. 10 мг критикаға дейігі CO_2-экстрактын шыны пробиркада өлшеп, оны 5 мл хлороформ және 5 мл ацетонитрилде ерітеді. Содан кейін пробирканың ішіндегі заттар толық ерігенше 60 °С сулы моншаға салынды. 10 мкл сыналатын ерітіндіні саңылауының өлшемі 0,45 мм (Nylon66) мембраналық сүзгші арқылы сүзеді.

Хроматография шарттары: бөлшектердің өлшемі 5 мкм *хроматографияға арналған эндкепирленген октадецилсилильді силикагелмен Р* толтырылған, өлшемі 250 х 4.6 мм бағана, қозғалмалы фаза А: *су Р*, қозғалмалы фаза В: *ацетонитрил Р1*, қозғалмалы фаза жылдамдығы 1,0 мл/мин, детекторлау 236 нм толқын ұзындығында.

Сантониннің мөлшерін пайызбен (Х) мына формула бойынша есептейді (9):

$$X = \frac{S_1 * m_0 * 5 * 100 * 100}{S_0 * m_1(100 - W)} \quad (9)$$

мұнда S_1 – сыналатын ерітінді хроматограммаларынан есептеп шығарылған, сантонин шыңдары аудандарының орташа мәні;

S_0 – салыстыру ерітіндісі хроматограммаларынан есептеп шығарылған, сантонин шыңдары аудандарының орташа мәні;

m_0 – сантониннің *ҚР МФ СУ* өлшендісің массасы, граммен;

m_1 – шикізат өлшендісінің массасы, граммен

W – кептіргендегі масса шығыны, пайызбен.

Микробиологиялық тазалығын сынау әдістемесі. Микробиологиялық тазалығын ҚР МФ I, 1 т. *2.6.12* және 2 т. *2.6.13* талаптарына сай анықталды.

Дәрілік өсімдік шикіззатын макроскопиялық және микроскопиялық зерттеу. Микроскопиялық зерттеу 1:1:1 қатынасындағы спирт, глицерин мен су қоспасында ұсталған өсімдік материалында жүргізілді.

Препараттарды дайындау және сипаттау барысында өсімдік анатомиясындағы қарапайым әдістер қолданылды [133, 134].

Әдістемелік нұсқауларды ұстана отырып, вегетативті органдардың көлденең кесіндісі гүлдеу фазасында жүргізілді, себебі осы фазада өсімдік органдарының анатомиялық құрылымдық элементтері жоғары тұтастыққа ие болады.

Микроскопиялық зерттеулер жапырақтар мен сабақтардың анатомиялық және морфологиялық ерекшеліктерін анықтау кезінде жүргізіледі. Сабақтарға

сипаттама беру кезінде: көлденең қимасында, аз үлкейту (10х) кезінде көбіне тамыр бөлімінің біраз бөлігін алатын біріншілік қабық және салыстырмалы түрде тар орталық цилиндр сипаттары маңызды болып табылады. Біріншілік қабықты міндетті түрде бөлу керек, және тиісінше жіңішке орталық цилиндр маңызды маңызға ие. Олардың жалпы кескіні, жасушалардың құрылымы мен формалары, сонымен қатар ксилема және флоэма элеменеттерінің бөлінуі сипатталады.

Сабақтар кесінділері базалық бөліктерінде бүкіл ұзындық бойымен әр 2-3 см сайын жасалды. Зерттеу жүргізу үшін белгілі бір жастағы өсімдіктер таңдалып алынды, бірақ көбіне негізгі шикізат массасын беретін орта жастағы генеративті өсімдіктерге негізгі назар аударылды.

Анатомиялық препараттар ОЛ-3СО (Инмедпром, Ресей) микротомы көмегімен, сонымен қатар қол ұстарасымен дайындалды. Анатомиялық кесінділердің қалыңдығы 10-15 мкм құрады. Сандық анықтау үшін окуляр-микрометр МОВ-1-15 (объектив 9х, ұлғайту 10,7х) көмегімен морфометриялық көрсеткіштерін өлшеу жүзеге асырылады. Анатомиялық кесінділер микросуреттері МС300 (Micros, Австрия) микроскопымен және CAM V400/1.3M (jProbe, Япония) видеокамерасымен жасалды.

Сыртқы белгілерін сипаттау ҚР МФ т.1 талаптарына сәйкес орындалды [57, 58].

Биологиялық әдістер

Созылмалы уыттылығын зерттеу. Зерттеуде ҚР Денсаулық сақтау Министірлігінің Фармакологиялық комитеті ұсынған стандартты әдістер пайдаланылды. Зерттеу барысында пайдаланылған құралдар: зертханалық жануарларды өлшеуге арналған аналитикалық таразы, кішкентай асқазан ішіне енгізуге арналған зонд.

Жедел уыттылығын зерттеуде зертханалық, салмағы 18-25 гр болатын, еркек және ұрғашы нашар тұқымды ақ тышқандарға жүргізілді.

Антиоксиданттық тестілеу. Антиоксиданттық белсенділігін тестілеуді Ирландия мемлекетінің Дублиннің Трини колледжінде, доктор Фабио Бойланның биомедициналық ғылымдар Институтының зертханасында жүргізілді. Бұл өсімдіктің тотығуға қарсы белсенділігін зерттеу үшін үш әртүрлі әдіс қолданылды: 96-сәулелік планшетті қолданып, 2-дифенил-1-пикрилгидразилдің (дифенилпикрилгидразил) бос радикалдарының тазартқыш белсенділігін талдау, фенолдардың жалпы мөлшерін сандық анықтау, флаваноидтардың мөлшерін сандық анықтау.

2,2-дифенил-1-пикрилгидразилдің бос радикалдарының тазартқыш белсенділігін тестілеу. 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (2-дифенил-1-пикрилгидразил) негізінде бос радикалдарының тазартқыш белсенділігін тестілеу жүргізген Ramos және Boylan (2010) бейімделеді. Дәрмене жусан CO_2-экстрактысы 10 мг сығындыға 1 мл метанол қосып еріту арқылы дайындалды. Кейін оны реттілікпен этанолда 400, 250, 125, 50, 25, 10 и 5 мкг/мл концентрацияларда еріттік. Ультрадыбыстық өңдеу сығындының осы уақытта толық еруіне көмектесті. 2-дифенил-1-пикрилгидразил 68 мкг/мл мөлшерде этанолда дайындадық. 2-дифенил-1-пикрилгидразилдің 100 мкл әртүрлі

концентрациядағы сығындылардың 100 мкл-не қосады. Бұл зерттеуде бос теріс қабылау қолданылды, сығындының 100 мкл ерітіндісіне 100 мкл этанол және 2-дифенил-1-пикрилгидразил (100 мкл, 172 мкл) 100 мкл этанол, сәйкесінше қосылды.

Планшетті 30 минут бойы қараңғыда инкубациялауға қалдырады. Бұл 2-дифенил-1-пикрилгидразилдің сығындының құрамында болатын кез-келген антиоксиданттық қосылыспен реакцияға түсуін болдырады. 2-дифенил-1-пикрилгидразилдің бос радикалдарының делокациясы оны тұрақты етіп, қою-күлгін түс түрінде көрінеді. Антиоксиданттық қосылыстың болуы бұл делокализацияны бұзады, себебі сутегі радикалдарын тежеп, 2-дифенил-1-пикрилгидразилдің төмендеуіне әкеледі. Бұл түстің ашық көк түстен ашық-сары түске өтуіне әкеледі. Бұл өзгеріс микропланшет-ридерде 5515 нм-де (BMG Labtech) өлшенді. Алынған абсорбция мәні төмендегі формуланы қолданып, антиоксиданттық белсенділігінің пайызын өлшеуге қолданылды (10):

$$AA\% = 100 - \{ [(AS-AB) \times 100] / AN \} \quad (10)$$

AA% - антиоксиданттық белсенділік, түссізденуін көрсететін пайыз, AS – үлгіні жұту, AB – бос бақылау үлгісін сіңіру, AN – теріс бақылау сіңірулері. Алынған нәтижелерді интерпретациялау үшін $ТК_{50}$ мәні қолданылды (максималды тежегіш концентрация жартысы). 50% 2-дифенил-1-пикрилгидразилмен реакцияласу үшін қажетті сығынды концентрациясы көрсетілген, оның түсінің ашық көк түстен ашық сары түске ауысқан. Сызбадан регрессия тізбегін қолданып, $ТК_{50}$ мәнін есептедік, сығындының мкг-ның 2-дифенил-1-пикрилгидразил мкг-на қатынасы түріндегі мәні алынды.

Жалпы фенол құрамын талдау. Бұл талдауда кішігірім Gursoy және т.б. (2009) жасалған Folin Ciocalteu талдауына ұқсас Ramos және Boylan (2010) модификациясы қолданылды, және бұл сығындыдағы фенолдың жалпы мөлшерін анықтауға мүмкіндік берді. Осы талдауда қолданылған стандарт ретінде галл қышқылы болды, калибрлік қисық құрастырылды. Галл қышқылының ерітіндісі метанолда дайындалды, 500, 250, 125, 50, 25, 10, 5 және 2,5 мкг/мл концентрациялар қолданылды. Бақылау стандарттары 4 мкл сығындыланған ерітіндіден, 184 мкл дистилденген судан және 12 мкл натрий карбонаты ерітіндісінен (Na_2CO_3) (2 %) дайындалды.

Экстрактың 4 мкл-іне (400 мкг/мл) 180 мкл дистилденген су және 4 мкл Фолин Чиокальтеу реагенті қосылды. 96-күндік планшетті қолданып төрт қайтара дайындалды. Реагентті қосқаннан соң планшетті қарқынды түрде шайқап, 3 минуттан соң 12 мкл натрий карбонаты (2 %) ерітіндісі қосылды. Қоспа қараңғы жерге, екі сағатқа үздікті сілку арқылы қалдырылды. Сіңу көрсеткіші 760 нм зерттелді.

Экстрактың фенолдық қосылыстың концентрациясы галл қышқылының стандартты қисығын қолданып анықталды, алынған нәтижелер мкг түріндегі галл қышқылының мкг түріндегі сығындыға қатынасы түрінде сипаттайды. Бақылау үлгісіндегі есептелген жұту аймағы жалпы фенолдық құрамға ауыстырылып, галл қышқылының стандартты сызбасынан алынған келесі

теңдік қолданылды (11):

$$\text{Фенолдың жалпы мөлшері} = [y-0.062] /0.0004,\ R2 = 0.9967 \qquad (11)$$

Флавоноидтардың эквивалентін тестілеу. Сығындыдағы флавоноидтар эквивалентін тестілеу Gursoy және т.б. (2009 ж) және Рамос пен Бойлан (2010 жыл) әдістерін қолданып жүргізілді. Стандарт ретінде кверцетин қолданылды, калибрлік қисық құрылды. Кверцетин ерітіндісі метанолда бекітілген 500, 250, 125, 50, 25, 10, 5 и 2,5 мкг/мл концентрацияда дайындалды. Бос бақылау ерітінділері 100 мкл экстракционды ерітіндіден және алюминий хлоридісіз 100 мкл метанолдан құралады.

Бұл тестілеуде метанолдағы алюминий хлоридінің 2 % 100 мкл ерітіндісіне 100 мкл сығындыны қосады. Төрт қайталауда үлгілер үшін 96-күндік планшетті қолданып, сіңіру 40 минут сайын 405 нм жағдайда есептелді.

Сығындыдағы флаваноидтық қосылыстардың концентрациясы кверцетиннің стандарттық қисығына сәйкес анықталды, ал нәтижелері мкг түрінде кверцетиннің мг түріндегі сығындыға қатынасы бойынша анықталады, келесі формуланы қолдана отырып, кверцетиннің стандартты сызбасы алынады (12):

$$\text{Флавоноидты эквивалент} = [y-0.2357] / 0.0078,\ R2 = 0.9919 \qquad (12)$$

Қабынуға қарсы, жансыздандырғыш белсенділігін анықтау үшін барлық *in vivo* тәжірибелер швейцарлық Уэбстера (25-30 гр) тышқандарының әйел жыныстытүрлеріне жүргізілді, олар Бразилияның Федеральді университетінің виварийінен алынған. Тышқандарды бақыланатын (23±2 °C) температуралы бөлмеде 12 сағат бойы жарық/қараңғы реттілікпен, тамақ пен суға еркін қолжеткізетін шартпен сақтаған. Әрбір тәжірибенің басталар уақытынан бір сағат бұрын дәрілік затты жұтуға кедергі болмас үшін тамағы мен суы алынып тасталады.

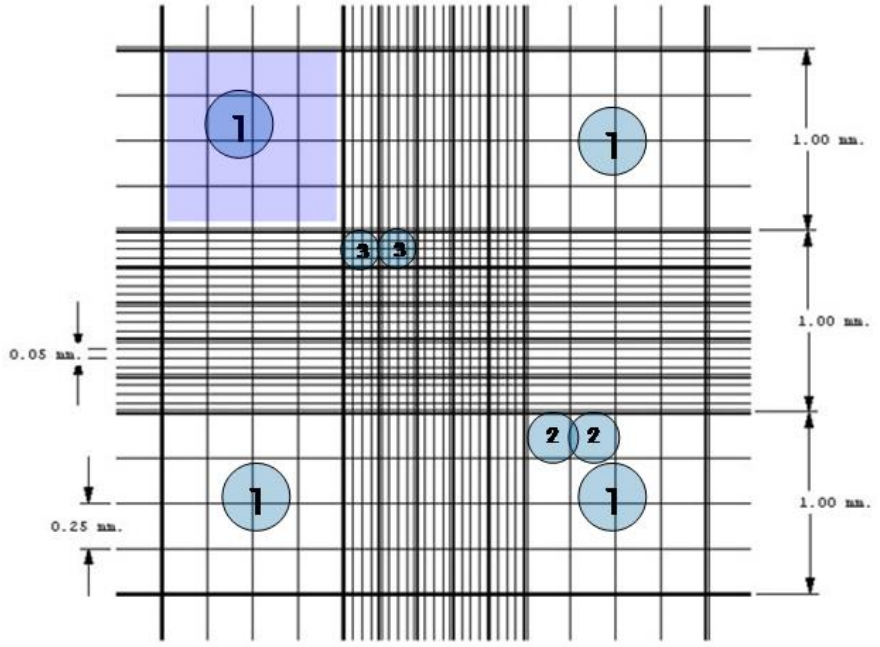
Теріастылық ауалық қалтаны қолданып жасалған қабыну моделі. Бұл модель әр өңделген топтағы жеті тышқанға жүргізілген әртүрлі тәжірибенің төрт күнін қамтыды. Әсер етудің жиырма төрт әдісі зерттелді, олар төрт жинақта келтірілді. CO_2, гексан және дихорметандық сығындылар 100 мг/кг, 30 мг/кг және 10 мг/кг концентрациядағы мөлшерде тексерілді. Әр бөлініп алынған қосылыстың әрқайсысы, сантонин (S), 1, 2, 4-циклогексантриол, 1-метил-4- (1-метилэтил) (C) және пектолинаригенин (P) 10 мг/кг, 3 мг/кг және 1 мг/кг болатын әртүрлі мөлшерде талданды. Дексаметазон оң бақылау ретінде, каррагинан теріс бақылау ретінде, ал фосфатты-буферлік ерітінді (ФБЕ) бос бақылау ретінде қолданылды. Бірінші күні, тышқандардың арқасына теріастылық қабатқа стерильді ауаның инъекциясы жасалды. Он миллилитрлік шприц, ине, қағаз сүлгілер, 70 % этил спирті, ламинарлық ағымды сөреге салынып, 30 минут бойы УК астында стерильденді. Кейін тышқандарды эфирлі шыны камераға салып, тері астына ауаны үрлеу үшін тыныштандырдық. Бұл уақытты аса сақтықты қажет етеді, себебі көп санды тышқандарды

тыныштандырғыш затпен зерттеу камерадағы кез-келген тышқанның өлімімен аяқталуы мүмкін болатын, тұншығудан өлімге ұшырау қаупі жоғары болды, сондықтан бір жасағанда 3-4 тышқанға ғана жүргізуге болады. Тышқандар иммобилизацияланғаннан соң жануарлардың арқасына стерильденген этил спирті себілді (этанол 70 %) және 10,0 мл стерильді ауа эпидермистің астына арқасына енгізілді. Үшінші күн бірінші күннің процедуралары жүргізіліп, тек қана 10,0 мл орнына тышқан қалтасына 8 мл стерильді ауа енгізілді. Сол күні жануарларды өлшеп, мөлшерін есептеу 6-күні жүргізілді. Алтыншы күні 1-процедура су моншасын 35 °С температураға қосумен сипатталды. Кейін УК сәулелендіру үшін ламинарлы сөреге 50 мл-лік екі пробирка, 5 мл-лік шпирц, инелер, қағаз сүлгілер, шыны ыдыстар, 70 % этил спирті орналастырылды. Тышқандардың тамағы мен суы алынып тасталды, кейін 1 сағатқа стандартты жағдайда (23 ± 2 °С) қалдырылды. Осы уақытта кейін қолданатын каррагинан дайындалды. Қателіктер болатын жағдайын ескеріп, артығымен дайындаған дұрыс, сол себепті 49 тышқанға каррагенанның 50 мл ерітіндісін дайындады. 0,5 г каррагенан ұнтағын алюминийлік фольгада өлшеп, ламинарлық ағынды сөреге салады, 30 минут бойы УК-сәуле астында стерильдейді. Осыдан соң 50 мл-лік көлемді пробиркадағы фосфатты-буферлік ерітіндісіне 5 мл қосып, кейін каррагенан ұнтағын қосады және толық ерігенше араластырады. Кейін ФБЕ 50 мл сызыққа дейін жеткізіліп, қалған каррагенан бөлігі толық еріту үшін воронкаға орналастырылды. Пробирканы су моншасына орналастырып, ФБЕ ерітіндісінде каррагинанның толық еруін қамтамасыз етеді. Бір сағаттан соң тамақсыз және сусыз тышқандарды әртүрлі сығындылар мен қосылыстармен сынадық. Асқазан зонды арқылы енгізілгеннен 1 сағаттан соң ұқсас процедура 3-күні жүргізілді. Жануарларды 4 мл эфирі бар шыны камераға салып, тышқандар тынышталғаннан-ақ оларды алып, арқасындағы ауа қалтасына каррагенанның 1 мл 1%-дық ерітіндісін енгіздік. Екі бақылау тобы зерттелетін САП 2 жинағына орындалды (теріастылық ауа қалтасы). Бірінші тобы1 мл стерильді ФБЕ қабылдап, басқа тобы тек қана каррагинан алды, осы екі топтың ешқайсысы ем қабылдамады. Келесі күні жануарларды эвтаназиялау үшін қайшылары бар, шприці, пинцеті, стақаны, ФБЕ, инелері бар, қағаз сүлгілері, Эппендорф түтігі, эппендорф ұстағыштары және 2 мұздатқыш камерамен жабдықталған құрылғы дайындалды.

Алдымен, 7 күнінде жүргізілген пенопласттан жасалған қорапқа 2 қорап мұз салады. Кейін жануарларды өлтіруге дайындайды. Іш қуысына каррагинанды инъекциялағаннан соң бастапқы 24 сағатында 400 мкл хлоралгидрат енгізіп, жансыздандырылған тышқандардың аяғын қысып көру арқылы тексереді. Сығындының немесе бөлініп алынған қосылыстың ең максималды концентрациясы (100 мл/кг және 10 мл/кг сәйкесінше) берілген тышқандардың, сонымен бірге бақылау тобындағы тышқандардың қан және жұлын мыйы жасушалары алынды.

Тышқандардың көзінен қан алынып, ЭДТА бар пробиркаға жиналды (шамамен 11 тамшы қан жиналды), ол жасуша өлшегіштің көмегімен сұйылтусыз тікелей тексерілді. Кейін тышқандардың арқасына 70 %-дық этил спирті себілді, каррагенан ерітіндісін жуу үшін ауа қалтасына ФБЕ себілді.

ФБЕ енгізгеннен соң қалтаны жұмсақ уқаладық, себебі ФБЕ-тің және каррагенан ерітіндісінің тиісті қоспасын қамтамасыз ету үшін. Сосын ауа қалтасын кішігірім кесіп, жуынды 5 мл шпирцтің көмегімен және жіңішке канюля арқылы шығарылды. Шприцтің көмегімен шығарылған әр үрдістен соң шприцті деиондандырылған сумен жуады, себебі топтар арасында қиылысқан бүлінулер болмас үшін. Жуылған қалдықтары бар эппендорфты жасушалар дегерадациясы болмас үшін мұзға салады. Осы ауа қалтасынан жиналған экссудаттың жасушаларын санау үшін 10 есе сұйылтылды (үлгінің 50 мкл ФБЕ 450 мкл-ге сұйылту), ФБЕ бақылау тобын қоспайды. Кейін әр тышқанның оң қабырға сүйегін хирургиялық қайшылар мен пинцет арқылы алып тастайды. Қабырға сүйегінің екі түбін де алып тастайды, себебі жұлын мыйына оңай түсу үшін. Осы жұлын мыйын 1 мл ФБЕ ерітіндісімен жуып, мұзды боксқа салады. Жасушаларды санайтын мәшине қандағы, ауа қалтасындағы экссудаттағы және жұлын мыйындағы жасушаларды санауға қолданылды. Кейбір жасушалар микроскоптың (Leica DM500) көмегімен саналды. Жасушаларды қолдан санау үшін 20 мкл әр үлгіні 380 мкл Тюркс ерітіндісімен сұйылтады. Тюркс ерітіндісі бояғыштан, генциан күлгінінен және 1-2 % сірке қышқылынан тұрады. Сұйылтылған үлгінің 20 мкл ақырындап, сақтықпен Нойбауер есептегіш камерасына салынды, жасушалар суспензиясын 0,1 мм тереңдіктен беретін шыны қақпақтан бұрышты бойлап енгізілді. Сұйықтық гомогенді суспензия болғаны маңызды, себебі дәл есеп алу үшін.



Сурет 1 - Нойбауэрдің есептегіш камерасы

Нойбауэрдің есептегіш камерасының торы 3мм х 3 мм бөлінген өлшемді тоғыш шаршыдан тұрады. Ауа қалтасының және жұлын мыйының жасушалары үшін 1 суретте (1) белгіленген аймақтағы жасушалар саналды. Кварталдың жоғары сол жағына түскен кез-келген жасуша есепке алынбайды.

Осыдан соң, бастапқы экссудатты 1200 айн/мин айналыммен 8 минут бойы

центрифугалап, супернатант 200 мкл пипенкамен алынып тасталды, 3 кіші Эппендорф (1 мл) пробиркаларына бөлініп, цитокиндерді, азот оксидін және ақуызды талдауға жіберілді. Осы пробиркалар мұздатқыш камераға салынып, қолдануға дейін сақталады. 9 тышқанға 879,37 мкл ФБЕ қажет, дексаметазонның негізгі ерітіндісінің мөлшері 20,63 мкл болады.

Формалинді қолданып, ауруды-индукциялайтын моделі. Қабынуға қарсы әсерін анықтау мақсатында тышқандарға сынау үшін үш әртүрлі сығынды (CO_2, гексан және дихлорметан) мен үш әртүрлі оқшауланып алынған қосылыстар (сантонин, 1, 2, 4-циклогексантриол, 1-метил-4-(1-метилэтил) (С), пектоларгенин (Р)) қолданылды. Үш әртүрлі мөлшер сығындының көмегімен (100 мг/кг, 30 мг/кг и 10 мг/кг), ал үш әртүрлі мөлшер (10 мг/кг, 3 мг/кг и 1 мг/кг) оқшауланған қосылыс арқылы тексерілді. Швейцариялық Вебстер тышқандары (25-30 г) тәжірибе жүргізілген бөлмеде қолданылып, қалдырылды, олардың тамақтары мен суы тәжірибеге дейін бір сағат бұрын алынып тасталды. Тышқандарды тәжірибеден бұрын салмақтарын өлшеп, стандарттық ауытқуды азайту үшін салмағына сәйкес топтарға бөлдік, себебі олар салмағына есептеп бірдей мөлшердегі дәріні қабылдайды. Сонымен бірге, бос бақылау (өңдеусіз) және оң бақылау (морфин және ацетилсалицил қышқылы) жүргізілді, себебі бұл нақты препарат тышқандарда тиімділігін көрсетті ме немесе жоқ па соны білу қажет. Бірінші сағаттан соң жануарлар (N=6) пероральді жолмен әртүрлі сығындылар мен қосылыстарды қабылдады. Кейін тышқандар препарат сіңгенше бір сағатқа қалдырылды. Тестті бастау үшін олардың артқы ағына горизонтальді бұрышпен 2 мкл формалин енгізілді. Олар қорапқа салынып, жүріс-тұрысы бақылынды. Не салынған аяғын жалауы екі сатыда жазылды: бірінші сатысы – 0-5 мин және екінші сатысы 15-30 минутқа дейін. Формалинді инъекциялағаннан кейін басталатын жалау уақытын жазып алу үшін секундомер қолданылды.

Ыстық пластиналар қолданып, ауру сезімін күшейту моделі. Тышқандадың он жеті тобы (n = 6) орталық ауруды басушы белсенділігін зерттеу үшін ыстық плантинамен тексерілді. Швейцарлық Вебстер (25-30 г) тышқандарына үш сығынды (CO_2, гексан, дихлорметан) сәйкесінше 100 мг/кг, 30 мг/кг және 10 мг/кг мөлшерде алынды. Екі оқшауланып алынған сығынды (сантонин (S), 1, 2, 4-циклогексантриол, 1-метил-4-(1-метилэтил) (С)) сәйкесінше 10 мг/кг, 3 мг/кг және 1 мг/кг және бос бақылау (емдеусіз) және морфин сыналды. Ыстық пешпен жүргізілген модельдерде қолданылған тышқандарды тәжірибе жүргізген бөлмеде 1 сағат бойы тамақсыз қалдырдық. 1 сағат өткен соң тышқандарға ыстық пластиналар арқылы 30 минуттық үзіліспен екі рет 55 °С температурада сынадық. Бұл тышқандарға ыстық пластинада максималды қауіпсіз уақытын есептеуде орташа бастапқы деңгейді алуға мүмкіндік береді, ұзақ уақыттық зақым келтіруді болдырмайды, себебі ол нәтижеге әсер етеді.

Базалық тізбекті есептегеннен соң әр тышқанды өлшеп, ауру сезіміне қарсы тұру қабілеттіктері мен тышқандар арасындағы стандартты ауытқуды төмендету мақсатында ауру табалдырығы тәртібімен топқа бөлдік.

Тышқандарды топқа бөлгеннен соң пероральді дәріні енгізіп, сіңу үшін 30

минутқа қалдырдық. 30 минуттан соң пластиналармен әсер етіп, ыстыққа олардың іс-әрекеттері мен реакциялары тіркелді. Артқы аяқтарын тоқылдатып, тез секіре бастағаннан соң немесе алдыңғы аяқтарын жалай бастаған соң оларды пластинадан алып тастап, хронометр арқылы конфоркада болу уақытының ұзақтығы тіркелді. Тышқандарды 30 минуттық үзіліспен ыстық конфоркада сынадық. Тәжірибеде қолданылған барлық уақыт ұзақтығы 240 минутты құрады, бұл уақыт базалық тізбекті өлшеуге жеткілікті.

Құрттарға қарсы белсенділігін анықтау. *Rhabditis sp.* тұқымына жататын табиғи ортада шіріген қалдықтарда болатын еркін қозғалыстағы құрттарға қарсы белсенділігіне зерттеу жүргізілді. Бұл нематодтар ұзындығы шамамен 1 мм және әр түрлі жынысты ағзалар болып табылады. Құрттарды өсіру әдістері және зерттеу Department of Biology and Genetics, Medical University of Lublin (Польша) базасында әзірленді (патентке өтінім нөмірі P.421846, Bogucka-Kocka A., Kołodziej P., 2017).

Rhabditis sp. нематодтарды өсіруді стерильді 6-ойықты планшеттеріне 80 % сарысумен құнарландырылған агар ортада бөлме температурасында жасалды.

Нематодтарды 0,6 % NaCl ерітіндісімен жуып және стерильденген жаңа 6-ойықты планшеттеріне ауыстырдық.

0,6% NaCl суспендирленген нематодтар *Artemisia cina* Berg. өсімдік экстрактысы 37 мкг/мл, 61,5 мкг/мл, 92,5 мкг/мл и 175 мкг/мл ерітілген спиртті ерітіндісі тәжірибе жүзінде таңдап алынды (еріткіш ретінде пайдаланған этил спирті таза күйінде нематодтардың өлуіне әсер етпейтіні анықталды). Экстракт қосылмаған зерттеу аймағы теріс бақылау зонды болды, ал сантонин қосылған орта оң бақылау зонды болды.

Жарық және стереоскопиялық микроскоп арқылы *Artemisia cina* Berg. экстрактысымен өңделген нематодтардың дене деформациясы, сондай-ақ ингибирленген әр түрлі нысандарының өмірлік циклінің индуцирлік өліміне талдау жүргізе отырылды. Өлген нематодтарды трипанды көк бояғыш арқылы анықтадық.

3 *ARTEMISIA CINA* BERG. ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН СТАНДАРТИЗАЦИЯЛАУ

3.1 *Artemisia cina* Berg. жинау, кептіру және сақтаудың технологиясы

Дәрмене жусаны *(Artemisia cina* Berg.*)* дәрілік өсімдік шикізатының жинауы мен дайындауы 2014 жылдың жаз айларында оңтүстік Қазақстан облысының Дермене ауылында гүлдеуге дейін, гүлдеу кезінде және жеміс беру фазаларында Дәрілік заттарды жинаудың тиісті тәжірибесіне (GACP) сәйкес жүзеге асырылды. Шөпті (сабақтары, жапырақтары және гүлдері) дайындау шілде-тамыз айларында, бұтақтаудың басталу фазасында жүргізілді. Шөбін жерден 10-15 см биіктікте кесіп, қолмен жинау және тазалау әдісін қолданып, регламенттелген уақыт 7.00-ден 10.00 сағат аралығында жинақталды. Шөпті кептіру «ФитОлеум» ЖШС ұйымында, қоршаған ортаның 28±5 ºС температурасында, 10-15 см қабаттап төсеп кептірілді, мерзімді түрде аударылып отырылды. Кептірілген шөптің дайындығы сындырғанда сыну сипатына қарай бағаланды. Жиналған шикізат топырақтың қатты бөлшектері, қоқыс, шаң, жәндіктерге тексерілді. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы макроскопиялық, микроскопиялық белгілері бойынша ҚР МФ сәйкес тексерілді. Шикізатты 10 кг-нан крафт-қағаздандар дайындалған қаптарға салынады, шикізат атын көрсетіп этикетка жабыстырып, дайындау орнын, жинау уақыты мен нетто салмағы көрсетіледі. Шикізатты дайындау мен кептірудің технологиялық сызбасы 5 суретте келтірілген [132].

Artemisia cina Berg. өсімдігінің әртүрлі вегетациялық фазасында сесквитерпендік лактон-сантонинінің жинақталу динамикасына зерттеу жүргізілді. Сандық мөлшері Waters 1525 HPLC маркалы ЖЭСХ әдісімен анықталды. Сантониннің мөлшерін анықтау нәтижесі 1-кестеде келтірілген.

Кесте 1 – Әртүрлі вегетациялық фазасындағы *Artemisia cina* Berg өсімдігі құрамындағы сантониннің мөлшері

Жинау уақыты	Шөпті жинақтаудағы өсімдіктің вегетациялық фазасы	Сантониннің мөлшері, %	Эфир майының мөлшері, %
15.07.2014	Гүлдеуге дейін	1,5±2	1,53±2
27.07.2014	Гүлдеу уақыты	2,5±2	1,58±2
05.08.2014	Жеміс беру уақыты	1,9±2	1,47±2

Кестеден көргендей, сантониннің 2,5%, эфир майының 1,57 % максималды шығу кезі гүлдеу кезінде жинақталған шикізаттан байқалды. Гүлдеуге дейін және жеміс беру уақытында сантонин мөлшері 1,5±2 % және 1,9 %, ал эфир майының мөлшері сәйкесінше 1,33 % және 1,43 % көрсетті.

Сурет 5 – Дәрмене жусан шөбінің дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялық сызбасы

Алынған мәліметтер негізінде Оңтүстік Қазақстанның Дермене ауылында жинақталған дәрмене жусан шикізатын жинау мен өңдеудің тиімді мерзімі шілдеден - тамыз айына дейінгі уақыт аралығында екенін көруге болады.

19.03.15 СанПиН № 232 ережелеріне және ҚР ДСМ № 262 бұйрығына сәйкес 24.04.15 ДЗ, ММБ және МТ сақтау мен тасымалдау бойынша эфир майлы өсімдіктердің сақтау температурасы 18 ˚С-дан аспау керек.

3.2 Дәрмене жусан шөбінің фармакогностикалық және фармако-технологиялық параметрлерін зерттеу

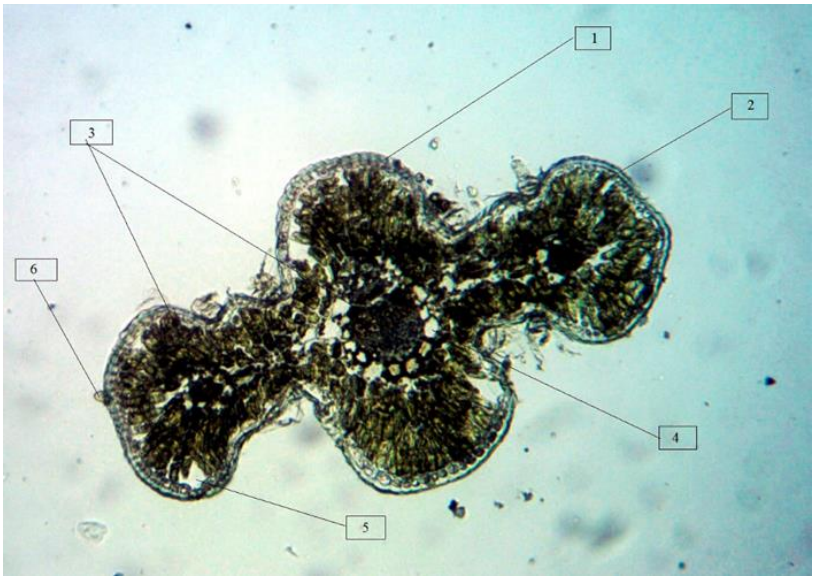
Морфологиялық ерекшеліктері. *Artemisia cina* Berg ex Poljak – ұзын тамырлы (1-2 м) және бұталы, төменгі жағы ағаштанып кеткен, өркені (алғашында түкті, одан кейін жалаңаш, тегіс, сары түсті қабықты) биіктігі 30-40 см-ден (70 см-ге дейін), камфораға тән иісі бар шөлді жерлерде өсетін жартылай бұта. Жапырақтары кезектесіп орналасқан, бөліктері ұсақ, тар сызықты, қысқа үшкірленген, ұзындығы 2-5 мм. Төменгі сабақ жапырақтары сағақты күрделі қосқауырсынды, ұзындығы 3-6 см, түкті, ортаңғы сабақ

жапырақтары отырынқы, біртіндеп өлшеміне қарай кішірейген (ұзындығы 1,5 см-ге дейін) жасыл түсті болып келеді, жоғарғы жапырақтары жай жапырақтар, сызықты-ланцет тәрізді, ұзындығы 5 мм-ге дейін. Гүлдеу кезеңінде жоғарғы жапырақтарынан басқа жапырақтар түсіп қалады. Гүлдері кішірек себеттерге жиналған, қалың күрделі сыпырғы тәрізді гүл шоғырын құрайды.

Ашылмаған гүл себеттері сопақша жұмыртқа тәріздес, отырыңқы, ұзындығы 2-4 мм, ені 1-1,5 мм; қауыздану кезінде 1,5-3 мм және гүлдену кезінде 3-5 мм, түбі мен ұшынан қарағанда үшкір, сыртқы көрінісі майда тұқымға ұқсайды, сол үшін оларды әдетте «цитварлы ұрықпен» шатастырады. Себеттері бұтақтарда орналасады, тар, пирамидаға ұқсас сыпырғы тәрізді. Гүлдері түтікше гүл, 5-тен, ұсақ, қауыздану кезеңінде жалаңаш гүл табанына орналасып гүл орамымен толық жабылып тұрады. Гүл себеттері сары немесе бурыл-жасыл, тозаңдары да сары түсті болып келеді. Жемістері сұрғылт, жұмыртқа тәрізді, бедерлі ұрық, ұзындығы 1,0-1,5 мм, бір жағы шамалы шығыңқы болып келеді. 1000 тұқымының салмағы - 0,2-0,3г.

Жусан тамыз, қыркүйек айларында, кеш гүлдейді, осы уақытқа қарай жапырақтары кеуіп, түсіп қалады, ал сабақтары қызыл-қоңыр түске айналады; ұрықтары шамамен гүлдегеннен кейін бір айдан соң қазан айында піседі. Барлық өсімдіктері улы, өзіне тән жағымсыз иісі бар, ащы татымды дәмі бар. Морфологиялық сипаттамасы Қазақстан Флорасына сәйкес келеді [58].

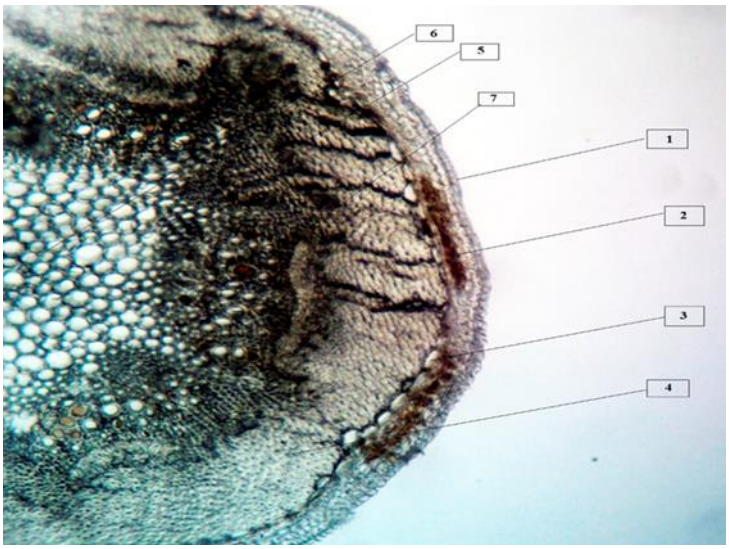
Дәрілік өсімдік шикізатының микроскопиясы. Жапырақтың көлденең қимасы-домалық пішінді. *Artemisia cina* Berg. жапырақтарын үстіңгі жағынан (20х) қарағанда эпидерманың қалыңдатылған қабатты жиектері және аздаған мөлшерде жабынды түгі бар ірі жасушалары көрінеді; эпидермалды қабығының қалыңдығы 9,55±0,49 мкм.



1 – жапырақ эпидермасы, 2 –мезофилл, 3- өткізгіш шоқтар, 4 – өткізгіш шоқтардың склеренхималық қаптағышы, 5 – жасушааралық, 6 – эфир-майлы бездер

Сурет 6 – *Artemisia cina* Berg. жапырағының анатомиялық құрылымы

Жапырақтың көлденең қимасы-домалық пішінді. Artemisia cina Berg. жапырақтарын үстіңгі жағынан (20х) қарағанда эпидерманың қалыңдатылған қабатты жиектері және аздаған мөлшерде жабынды түгі бар ірі жасушалары көрінеді; эпидермалды қабығының қалыңдығы 9,55±0,49 мкм. Эпидермис астында колленхима қабаты байқалады. Жапырақта мезофил жасушалары изолатеральды типті (пластинканың екі жағының анотомиялық құрылысында ешқандай айырмашылық байқалмайды, өйткені бағаналы және борпылдақ паренхимаға бөлінбейді және барлық мезофилдер бірыңғай құрылысқа ие. Түктері аздаған мөлшерде кездеседі. Аралық жасушалар ірі, көбіне түкті жасушаларының астында кездеседі. Жапырақ пластинкасының мезофил қалыңдығы орташа алғанда 66,18±0,95 мкм құрайды.Борпылдақ мезофил жасушасы 2-3 қабатта орналасқан. Мезофилл эпидермаға жалғасады, кей жағдайда жапырақ мезофилінде схизогенді түзінділер ездеседі. Өткізгіш түйіндер айналасында механикалық элементтер дамыған. Өткізгіш түйіндер-коллатералды жабық. Өткізгіш түйіндер үштікте. Түйіндер құрылысында флоэма мен ксилема жақсы дамыған. Түйіндерге қабаттары біркелкі тығыздалмаған жасушалар тобы жалғасады (склеренхима аймағы). Қабық астында ірі жолақтарға қарама-қарсы жалғыз колленхималы жасушалар орналасқан. Өткізгіш түйіндердің диаметрінің орташа көрсеткіші 21,31±3,74 мкм. Дәрмене жусанның жапырағының құрылысында домалақ пішінді қосымшалар кездеседі. Жапырақ пластинкасының бетінде эфир-майлы бездер түріндегі эпидермалді түзінділер кездеседі. Жапырақтың жалпы қалыңдығы орташа - 90,22±1,48 мкм (Сурет 6).

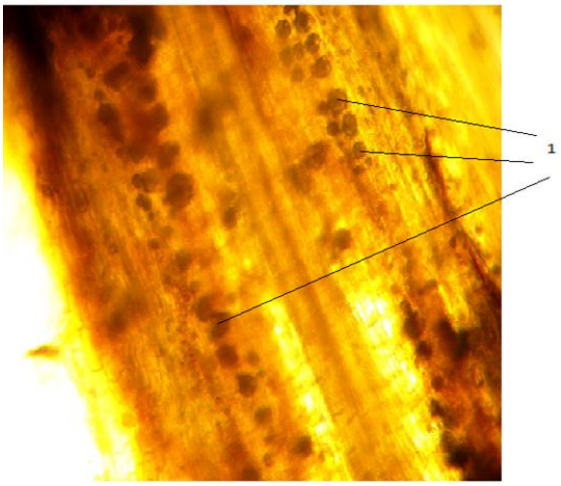


1 – эпидерма, 2- мезодерма паренхимасы, 3- эндодерма, 4 - склеренхима, 5 – өткізгіш түйін, 6 –өзек паренхимасы, 7 – қосымшалар

Сурет 7 – Artemisia cina Berg. өркенінің анатомиялық құрылысы

Кесінді сабақ пішіні - домалақ және қабырғалы. Дәрмене жусан сабағының көлденең кесіндісінің құрылысы мынадай: сабақ сырты жалпақ кутикулалы қабықпен қапталған, кутикуланың жақсы дамуы жусанның құрғақ ортада

өсуіне байланысты. Беткі кесіндіде қабық жасушалары қалың қабатталған домалақ қабықты. Мұртшалары кішірек, сопақ пішінді 3-4 ілеспелі жасушалы. Кутикула астында бірқатар үлкенірек эпидермис жасушалары жатады, оның артынан майда түйіршікті гиподерма жасушалар тобы ілеседі. Гиподерма астында 2-3 қатар бірыңғай изодиаметрлі жасушадан тұратын хлорофилтасушы тін аймақтары орналасады. Хлорофилтасушы тін жасушасында крахмалды дәндері кездеседі. Хлорофилтасушы тіннің жанында жатқан негізгі паренхима жасушасы- ірілеу, домалақ немесе сопақ пішінді жұқа қабықты. Күшті склеренхималық аймаққа жалғасқан (склеренхималы тегіс сақина) астыңғы жасуша қатары тығыздалған ағаштанған қабықты. Орталық цилиндрдің негізгі бөлігін коллатералді типті ішінара біріктірілген шашақты-тамырлы түйін алып жатыр. Екіншілік флоэма мен екіншілік ксилема арасында камбий қабаты көрінеді. Екіншілік флоэма тігінен кесіндіде елек тәрізді түтіктермен және жұқа қабатты қабықтық паренхима түрінде көрінеді. Екіншілік ксилема торлы түтіктен тұрады, трахеид шашақты , жай тесіктерден тұрады. Біріншілік ксилема сосудтары тікелей өзекке іргелес, қабырғалары будақ және спираль тәріздес қалыңдатылған. Жусанның негізгі биометриялық көрсеткіштеріне: біріншілік қабық қалыңдығы 20,45±0,86 мкм, орталық цилиндрдің диаметрі 105,34±12,37 мкм, ксилема түтіктерінің ауданы 27,120±8,99 кв. мкм жатады. Көлденең кесіндіде орталық цилиндр бойында қызғылт сары түсті түзінділер байқалады (Сурет 7).



Сурет 8 – Дәрмене жусан жапырағының беткі боялған препараты эфир-майлы бездер

Темір аммоний ашудасымен боялу нәтижесінде орау жапырақтарының флаваноидтары домалақ пішінге ие болды және қара қоңыр түске боялды.Дермене жусанның орау жапырақтарының боялған препаратының бетінде сұйық құрамды жасушалар(флаваноидтар) көрінеді (Сурет 8).

Дермене жусан шикізатының диагностикалық белгілеріне: кеңейтілген пішінді, ұсақ эпидермис жасушалары жатады. Трихомалардың екі типі

кездеседі: қарапайым біржасушалы және безді. Түйіндері коллатеральді ашық, толық өзекті.

Жапырақтың орталық жүйкесі тірі паренхималық жасушалардың негізгі бөлігімен толтырылған, орталық және екі жанама өткізгіш шоқтардан тұрады. Жүйкенің екі жағынан эпидерма колленхима жасушаларының бірнеше қабаты орналасқан. Дәрмене жусан сабағының құрылымы шоқты, өткізгіш шоқтары коллатеральды ашық, склеренхима шоқтар үстінде сақина түзеді, өзегі толық паренхималық жасушалар алып жатыр [135].

Фармако-технологиялық параметрлерін зерттеу. Дәрмене жусан шөбінен тиісті технологиямен экстракт алу үшін дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық және фармакопеялық сапа параметрлері: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті, экстрактивті заттар, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл ҚР МФ I, 1. т. сәйкес анықталды.

Кесте 2 – Дәрмене жусанының технологиялық параметрлерін анықтау

Серия №	Үлестік салмағы, г/см^3	Көлемдік салмағы, г/см^3	Үйілген массасы, г/см^3	Кеуектілігі, г/см^3	Бөлектілігі, г/см^3	Шикізат қабатының еркін көлемі, г/см^3
1	1,0725	0,7714	0,2865	0,3011	0,4849	0,7328
2	1,0724	0,7714	0,2866	0,3011	0,4849	0,7329
3	1,0725	0,7715	0,2865	0,3010	0,4847	0,7329
4	1,0723	0,7714	0,2865	0,3012	0,4848	0,7328
5	1,0725	0,7715	0,2866	0,3011	0,4849	0,7327
Σ	1,0724	0,7714	0,2865	0,3011	0,4848	0,7328

Кесте 3 – Дәрілік өсімдік шикізатының экстрактивті заттарын анықтау

Еріткіштер		Нәтижесі, %
Тазартылған су		18,17
Этил спирті	30 %	16,20
	50 %	16,15
	70 %	16,55
	96 %	14,13

ҚР МФ талаптарына сай ДӨШ сапа көрсеткіштері болып күлділік (жалпы және хлорсутек қышқылында ерімейтін), кептіргендегі масса шығыны, сонымен қатар ауыр металлдар мен радионуклидтер шикізат қауіпсіздігі және оны дайындау талаптарына сай. Аталған параметрлерді ҚР МФ I, т. 1, *2.8* әдістемесі мен «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамассыз етудің сантарлы-эпидемиологиялық талаптарына» сай гигиеналық нормативке сәйкес (кесте 5-6).

Кесте 4 – Дәрмене жусанының фармакопеялық сапа көрсеткіштері

Серия №	Кептіргендегі масса шығыны, %	Жалпы күл, %	Хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, %
1	12,7	8,7	1,8
2	12,5	8,8	1,7
3	12,6	8,7	1,8
4	12,7	8,6	1,9
5	12,6	8,8	1,7
Σ	12,62	8,72	1,78

2-4 кестелерінде дәрмене жусаны шөбінен экстракт алу өндірісінде технологиялық үрдісінің технологиялық және фармакопеялық параметрлерінің көрсеткіштері келтірілген: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті, экстрактивті заттар, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл. Бес параллель анықтаулар нәтижелері статистикалық өңделді.

Кесте 5 – Дәрмене жусан өсімдік шикізатында ауыр металлдарды анықтау

Уытты элементтер, мг/кг көп емес	НҚ бойынша нормасы	Нәтижелері			Сынау әдістерінің НҚ
		Сынама №1	Сынама №2	Сынама №3	
Қорғасын	6,0	0,097	0,169	0,227	МЕСТ Р 51301-99
Кадмий	1,0	Жоқ	0,017	0,098	МЕСТ Р 51301-99
Мышьяк	0,5	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 26930-86
Сынап	0,1	Жоқ	Жоқ	Жоқ	МЕСТ Р 26927-86

Кесте 6 – Дәрмене жусан шикізатында радионуклидтерді анықтау

Көрсеткіштерінің атауы, Бк/кг көп емес	НҚ бойынша нормасы	Нәтижелері			Сынау әдістерінің НҚ
		Сынама №1	Сынама №2	Сынама №3	
Цезий – 137	400	24,0	23,0	20,3	ТР ТС 021/2011 ж
Стронций – 90	200	10,0	12,0	16,0	ТР ТС 021/2011 ж

Осылайша, технологиялық және фармакопеялық сипаттамаларынан алынған эксперименттік мәліметтер *Artemisia cina* шөбінен биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың тиімді тәсілін және экстракт түрінде алынған субстанцияның сапасын нормалап, болжауға мүмкіндік береді [136, 137].

3.3 *Artemisia cina* Berg. шөбінің сапа параметрлерін жасау және стандартизациясы

Қазіргі кездегі күші бар ҚР МФ талаптарына сәйкес АНҚ (Қосымша К) дайындалған, оның негізі дәрмене жусан шөбінің ДӨШ-не жасалынған талдауларында жатыр [138]. Сапа спецификациясы атты 7 кестедегі сипатталған бөлімшелер АНҚ қосылған.

Зерттелінетін субстанциялар ЖШС «ФитОлеум»-нің ғылыми-зерттеу, бақылау-аналитикалық зетханасында жасалынды.

Кесте 7 – Дәрмене жусаны ДӨШ сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік дәрмене жусан (Artemisia cina Berg.), Астра тұқымдас (Asteraceae) отбасы	Сыртқы келбеті ҚР МФ I, т.1, «Шөптер» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет
Идентификация: А.	*Тұтас шикізат* Сабақтары ағашталған, ұзындығы 30-40 см. Қаттылау. Жапырақтары кезектелген, екі рет қауырсынды жүйкеленген; бөліктері ұсақ, таржолақталған, үшкірлеу ұзындығы 2-5 мм. Төменгі сабақ жапырақтары сағақты жұп қауырсынды жүйкеленген, ұзындығы 3-6 см, төмен түсірілген, сұр; ортаңғы сабақ жапырақтары отырызылған, бара-бара жай болып келеді және өлшемі азаяды (ұзындығы 1,5 см дейін), сәл төменге түсірілген, жасыл; жоғарғы жапырақтары жай, сызықты-ланцет тәрізді, ұзындығы 5 мм дейін. *Ұсақталған шикізат.* Сабақтардың, жапырақтардың және пішіні әртүрлі гүлдердің бөліктерін тесіктерінің диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өту керек. Сабақтар және жапырақтар бөліктерінің түсі жасылдау, гүлдердікі ақ болып келеді. Иісі өзіне тән, дәмі ашты әрі ащы.	ҚР АНҚ сәйкес ҚР МФ I, т.1, *2.9.12*
В.	Сыртқы (қабаты) жапырағының қарастырған кезде, оның сыртқы жағында бас негізгі жүйке екі жағынан да ұзын 1-2 жасушалық иірілген немесе айыр тәріздес кірпіктерді, лептесік және эфир майға толы көптеген сарғыш безшелер байқауға болады. Безшелер үстінен қарағанда олардың пішіні сопақша көлденең қабырғамен бөлінгенін көруге болады; жағынан қараған кезде олардың 8 бөлінгіш жасушадан тұратынын көреміз, олар жалпы	ҚР МФ т.1, *2.8.3*

7 – кестенің жалғасы

1	2	3
С.Гистохимиялық реакция - эфир майы D. Сантониннің сапалық реакциясы	кутикуласы бар 2 қатар және 4 қабат болып орналасқан. Сағақ көлденең кесіндісін 2-3 минутқа III Судан ерітіндісіне салғанда, кейін микроскоп астында қарағанда кезде эфир майларының жасылтүске боялғандығын байқаймыз. Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында ақшыл-қоңыр түсті дақ пайда болу керек, оның Rf мәні шамамен 0,91. Бақылау ерітіндінің хроматограммасында сәйкес ақшыл-қоңыр түсті дақ, сонымен қатар сәйкес келетін Rf мәні болу қажет.	ҚР АНҚ сәйкес Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ, т. 1, *2.2.27*
Бөгде қоспалар	*Тұтас шикізат.* - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10,0% артық емес - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес - органикалық қоспалар – 1,0 % артық емес - минералды қоспалар– 1,0 % артық емес *Ұсақталған шикізат.* - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10,0% артық емес -тесіктер өлшемі 0,2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер– 1,0 % артық емес -тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 19,0% артық емес - органикалық қоспалар – 1,0 % артық емес - минералды қоспалар - 1,0% артық емес	ҚР МФ, т.1, *2.8.2.*
Кептіргендегі масса шығыны	13,0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.2.32*
Жалпы күл	9,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, *2.4.16*
Хлорлы сутегі қышқылында ерімейтін күл	2,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, *2.8.1.*
Микробиологиялық тазалығы	Дәрілік өсімдік шикізаты ҚР МФ I, т.1, *5.1.4, 4 А категориясы сәйкес болу керек* - Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.6.12*, т. *2.6.13*
Сандық анықтау: - сантонин	2,5 % кем емес	Сұйық хроматография, ҚР МФ т.1, *2.2.28*
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес

7 – кестенің жалғасы

1	2	3
Қаптау	Шикізатты 10 кг және 15 кг үш қабатты крафт-қағаздан жасалған қаптарға буып-түйеді.	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90Е талаптарына сәйкес	МЕСТ 17768-90Е
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 18 °С аспайтын жерде, желдетілген	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Гельминттерге қарсы зат ретінде	

3.4 *Artemisia cina* Berg. шөбінің тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу

Тұрақтылықты зерттеу бағдарламасына ұзақ мерзімді зерттеулерге (Long-term Real time testing) келесідей шарттарды кіреді: температура (18± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу шарттары мүмкін болатын сақтау шарттарына максималды келістірілген.

Кесте 8 – Зерттелінетін зертханалық сериялар жайлы

Шикізат атауы	Жинау уақыты	Серия нөмірі	Партия саны
			кг
Дәрмене жусан шөбі	Шілде 2014	15.07.14	5,0
Дәрмене жусан шөбі	Шілде 2014	25.07.14	5,0
Дәрмене жусан шөбі	Тамыз 2014	15.08.14	5,0

Қаптау материалы полиэтиленді қабық дәрілік өсімдік шикізатымен тікелей жанасады, қаптау материалы нормативті құжаттың талаптарына сәйкес келеді және герметикалық жағдайын қамтамасыз етеді.

Біріншілік қаптауға МЕСТ 7625-86Е, таңбалауға сәйкес келетін этикеткалық қағаздан жасалған этикеткаларды жапсырады.

Кесте 9-да дәрмене жусан ДӨШ тұрақтылығының спецификациясы көрсетіліген.

Кесте 9 – Дәрмене жусан ДӨШ тұрақтылығының спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік Дәрмене жусан (Artemisia cina Berg.), Астра тұқымдас (Asteraceae) отбасы	Сыртқы келбеті ҚР МФ I, т.1, «Шөп» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет

9 – кестенің жалғасы

1	2	3
Идентификация: А.	Сабақтары ағашталған, ұзындығы 30-40 см. Қаттылау. Жапырақтары кезектелген, екі рет қауырсынды жүйкеленген; бөліктері ұсақ, таржолақталған, үшкірлеу ұзындығы 2-5 мм. Төменгі сабақ жапырақтары сағақты жұп қауырсынды жүйкеленген, ұзындығы 3-6 см, төмен түсірілген, сұр; ортаңғы сабақ жапырақтары отырызылған, бара-бара жай болып келеді және өлшемі азаяды (ұзындығы 1,5 см дейін), сәл төменге түсірілген, жасыл; жоғарғы жапырақтары жай, сызықты-ланцет тәрізді, ұзындығы 5 мм дейін. *Ұсақталған шикізат.* Сабақтардың, жапырақтардың және пішіні әртүрлі гүлдердің бөліктерін тесіктерінің диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өту керек. Сабақтар және жапырақтар бөліктерінің түсі жасылдау, гүлдердікі ақ болып келеді. Иісі өзіне тән, дәмі ашты әрі ащы.	ҚР АНҚ сәйкес ҚР МФ I, т.1, *2.9.12*
В.	Сыртқы (қабаты) жапырағының қарастырған кезде, оның сыртқы жағында бас негізгі жүйке екі жағынан да ұзын 1-2 жасушалық иірілген немесе айыр тәріздес кірпіктерді, лептесік және эфир майға толы көптеген сарғыш безшелер байқауға болады. Безшелер үстінен қарағанда олардың пішіні сопақша көлденең қабырғамен бөлінгенін көруге болады; жағынан қараған кезде олардың 8 бөлінгіш жасушадан тұратынын көреміз, олар жалпы кутикуласы бар 2 қатар және 4 қабат болып орналасқан.	ҚР МФ т.1, *2.8.3*
С.Гистохимиялық реакция - эфир майы	Сағақ көлденең кесіндісін 2-3 минутқа III Судан ерітіндісіне салғанда, кейін микроскоп астында қараған кезде эфир майларының жасылтүске боялғандығын байқаймыз.	ҚР АНҚ сәйкес
D. Сантониннің сапалық реакциясы	Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында ақшыл-қоңыр түсті дақ пайда болу керек, оның Rf мәні шамамен 0,91. Бақылау ерітіндінің хроматограммасында сәйкес ақшыл-қоңыр түсті дақ, сонымен қатар сәйкес келетін Rf мәні болу қажет.	Жұқа қабатты хроматография ҚР МФ, т. 1, *2.2.27*
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10,0% артық емес - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес - органикалық қоспалар – 1,0 % артық емес - минералды қоспалар– 1,0 % артық емес	ҚР МФ , т.1, *2.8.2.*

9 – кестенің жалғасы

1	2	3
	Ұсақталған шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10,0% артық емес -тесіктер өлшемі 0,2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер– 1.0 % артық емес -тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 19,0% артық емес - органикалық қоспалар – 1,0 % артық емес - минералды қоспалар - 1,0% артық емес	
Кептіргендегі масса шығыны	13,0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.2.32*
Жалпы күл	9,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, *2.4.16*
Хлорлы сутегі қышқылында ерімейтін күл	2,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, *2.8.1.*
Микробиологиялық тазалығы	Дәрілік өсімдік шикізаты ҚР МФ I, т.1, 5.1.4, 4 А категориясы сәйкес болу керек - Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.6.12*, т. *2.6.13*
Сандық анықтау: - сантонин	2,5 % кем емес	Сұйық хроматография, ҚР МФ т.1, *2.2.28*
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Қаптау	Шикізатты 10 кг және 15 кг үш қабатты крафт-қағаздан жасалған қаптарға буып-түйеді.	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Буып-түюдің бекітілген макетін қараңыз.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90Е талаптарына сәйкес	МЕСТ 17768-90Е
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 18 °С аспайтын жерде	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Гельминттерге қарсы зат ретінде	

Қосымша Л тұрақтылықты зерттеу нәтижелері көрсетілген. Сериялар үлгілерінің бақылау периодтылығы: 15.07.14, 25.07.14 және 05.08.14 құрайды: 0, 3, 6, 9, 12 айды, «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші тұрақтылықты зерттеудің басында және соңында жүзеге асырылған.

Тұрақтылықты зерттеудің бүкіл мерзімінде - 24 ай бойы температурасы (18 ± 2) °С және ылғалдылығы (60±5 %) болатын дәрмене жусан ДӨШ біріншілік қаптамасында құрамының уақыт аралығында, оның сапалық және сандық сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламентелетін нормалардың шегінде орналасқандығын көрсетеді.

Қаптама шикізатты сыртқы әсерлерден сенімді қорғайды, сақтау процессі кезінде бөгде қоспалар анықталмаған, бұл өз кезегінде фармакопеялық талаптарға сәйкес болып келеді. Зерттеу нәтижелері есепте көрсетілген (Қосымша М).

Дәрмене жусан шөбінің ДӨШ тұрақтылығының ұзақ мерзімді зерттеулерінің негізінде келесідей шарттарда сәтті жүргізілген: қайта бақылау мерзімі бекітілген - 2 жыл. Зерттеулерді жүргізу барысында регламенттелеген зерттелінетін сапа көрсеткіштеріне сай келетіні анықталды, ешқандай айтарлықай өзгерістер байқалмады.

Үшінші бөлім бойынша тұжырым

Сантониннің 2,5 %, эфир майының 1,58 % болатын мөлшеріне негізделіп шикізатты жинаудың тиімді мерзімі белгіленді. Сантонин мен эфир майының жинақталу динамикасын зерттеу нәтижесі әртүрлі вегетация фазасындағы дәрмене жусаны дәрілік өсімдік шикізатын жинаудың оңтайлы уақыты вегетация уақыты (шілде-тамыз айлары) екендігін көрсетті, онда белсенді зат сантонин - 2,5 % кем емес, эфир майы 1,57 %. Шикізатты кептіруді ашық ауада, күн сәулесінің тік түсуінен қорғалған жерде, қоршаған орта температурасы 28±5 ˚С кезінде кептіргіш рамаларға жұқа қабатпен жаю арқылы жүргізу ұсынылды. Дәрмене жусаны дәрілік өсімдік шикізатын сақтау 19.03.15 СанПиН № 232 ережелеріне сәйкес және ДЗ, ММБ және МТ сақтау, тасымалдау бойынша 24.04.15 ҚР ДСМ № 262 бұйрығына сәйкес 18 ˚С-ден аспайтын температурада жүргізу ұсынылады. Дәрмене жусан шикізатын дайындаудың технологиялық сызбасы жасалынды. Дәрмене жусан шикізатының макроскопиясы және микроскопиясы жасалынып, келесі диагностикалық белгілер анықталды: ұзын тамырлы және бұталы, төменгі жағы ағаштанып кеткен, өркені биіктігі 30-40 см-ден (70 см-ге дейін), камфораға тән иісі бар, жапырақтары кезектесіп орналасқан, бөліктері ұсақ, тар сызықты, қысқа үшкірленген, ұзындығы 2-5 мм, гүлдері кішірек себеттерге жиналған, қалың күрделі сыпырғы тәрізді гүл шоғырын құрайды. Диагностикалық белгілеріне жапырағының орамасының немесе қосарланған және көптеген овал тәрізді эфир майлы безшелерінің болуы. Алынған нәтижелер негізінде дәрмене жусаны шикізатының нормативті құжаттың «Идентификация» бөлімінде пайдаланылады.

Эффективті экстракциялау процессін болжап және нормирлеу үшін дәрмене жусан шикізатының технологиялық параметрлері: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті анықталды, сонымен қатар кейбір фармакопеялық параметрлер: экстрактивті заттар, кептіргендегі масса шығыны, жалпы күл, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, радионуклидтер

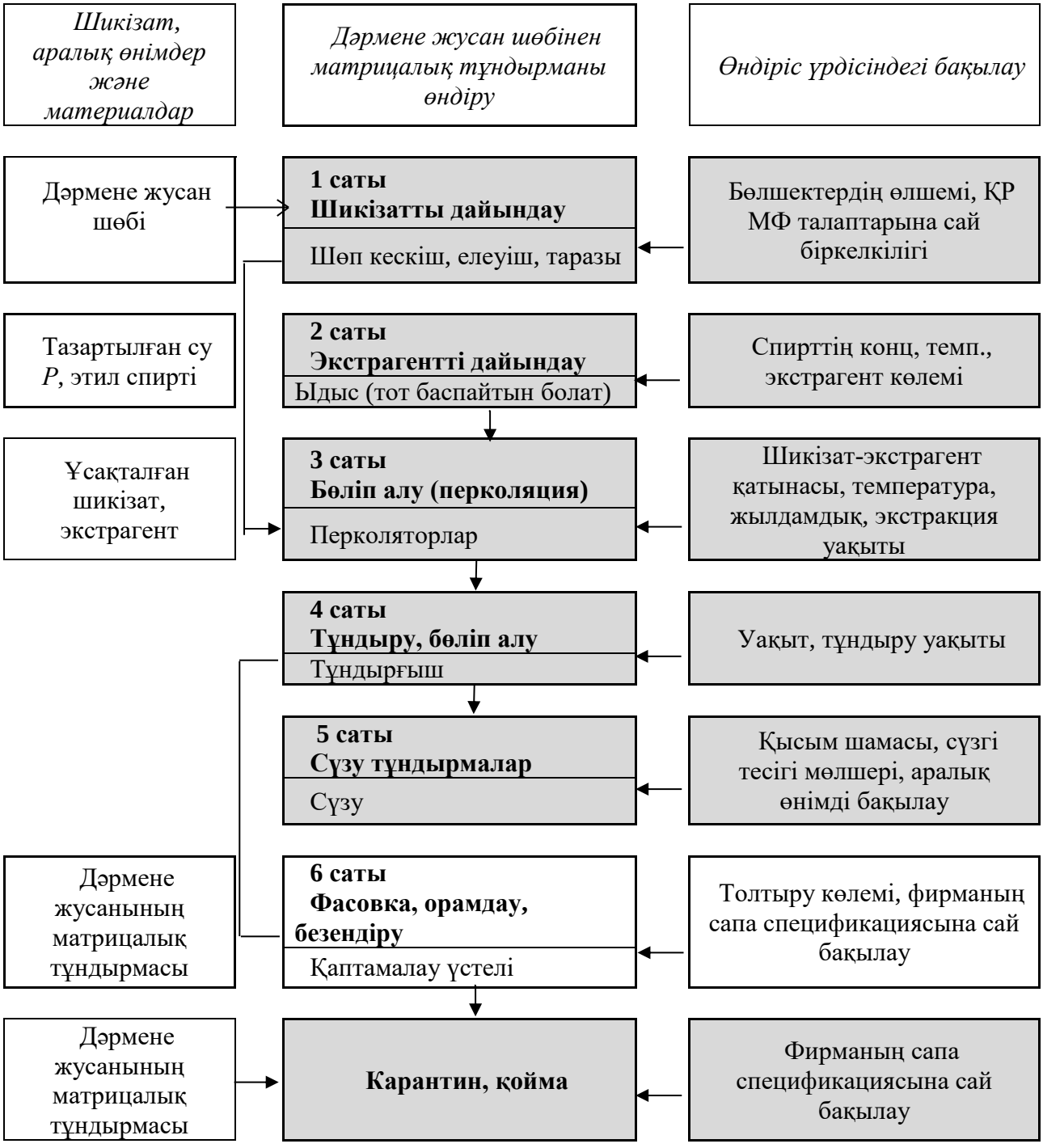
мен ауыр металлдар анықталып, шикізаттың сапалығы анықталды. Алынған нәтижелер, дәрмене жусан шикізатынан экстракт алуда биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың оңтайлы әдісін таңдап алуға мүмкіндік беріп, нормативті құжаттарды (технологиялық регламент, сапа спецификациясы) құрастыру барысында пайдаланылады.

Жоғарыда айтылған нәтижелерден ҚР МФ талаптарына сай дәрмене жусан шөбіне аналитикалық нормативті құжат құрастырылып, тұрақтылығы анықталды.

4 *ARTEMISIA CINA* BERG. ШӨБІНЕН ФИТОСУБСТАНЦИЯНЫ ӘЗІРЛЕУ ЖӘНЕ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

4.1 Матрицалық тұндырманы алудың технологиясы және оны стандарттау

Artemisia cina Berg. шөбінен матрицалық тұндырмасы 1 бөлік кептірілген дәрмене жусан шөбінің өсімдік шикізатын және 10 бөлік 90 % (об/об) – 86 % (м/м) концентрациялы этанолды дайындап перколяция әдісіне сәйкес дайындалды. Технологиялық сызбасы 9 суретте көрсетілген.



Сурет 9 – Дәрмене жусан (*Artemisia cina* Berg.) шөбінен матрицалық тұндырма алудың технологиялық сызбасы

Дәрмене жусан шөбінің өсімдік шикізатының үш сериясына жабық контейнер ішінде 72 (I), 120 (II) және 168 - (III) сағатқа және 18 °С аспайтын температурада күнделікті араластыру арқылы этанолдың жоғарыда көрсетілген концентрациясы құйылды.

Тұндыру уақыты (72, 120 және 168 сағат) өткеннен кейін (I), (II) және (III) әрбір сериясының экстративтік заттары анықталды. Бұл салыстырмалы аспектіде тұндырудың оңтайлы кезеңі болып 168 сағат болды, өйткені экстративтік заттар: 2,5 % - ға (III), 1,8 % - ҒА (I) және 2,3 % - ға (II) құрады (Кесте 10).

Кесте 10 – Тұндыру уақытына байланысты экстративті заттардың шығымы

Тұндыру уақыты,	Температура, °С	Экстрактивті заттар соммасы, %
72	8	1,8±
120	8	2,3±
168	8	2,5±

Кейін тұндыру сатысында шикізат-экстрагент перколяторда ауыстыруға мүмкіндік береді перколяту баяу вытекать. Эксперименталды орнатылған оңтайлы жылдамдығы 0,6 мл/мин, температурасы 20± °С.

Тұндыру сатысынан кейін шикізат-экстрагентті перколяторға ауыстырып, перколятқа баяу ағуға мүмкіндік береді. Перколяция уақытын эксперименталды түрде 20 ± ˚С температурасында оңтайлы жылдамдығы 0,6 мл/мин құрады. Үрдіс аяқталғаннан кейін шикізатты сығып, алынған сығындыны перколятпен біріктіреді. Жиналған сығындыны кем дегенде 50 сағаттан кем емес 8 °С температурада дайын өнімді алу үшін сүзілді.

Artemisia cina Berg. шөбінің матрицалық тұнбасы (D1) сары-алтын түсті, жасылдау және ерекше иісі бар сұйықтық. Алынған матрицалық тұндырмасы гомеопатиялық препараттарды алуға арналған және еріткіш арқылы өсімдік шикізатын тиісті потенцирлеу арқылы алған сұйық субстанция.

Тұндырма дайындау қажетті спирт мөлшерін килограммен, мына формула бойынша есептеледі (12):

$$A = \frac{m \times (N_x - N_0)}{N_0} \qquad (12)$$

мұндағы m – перколяттың массы килограммен;

N_0 – құрғақ қалдықтың немесе сандық мөлшері, пайызбен;

N_x – құрғақ қалдықтың немесе перколяттың сандық мөлшері, пайызбен.

Потенцирлеу. Дайын матрицалық тұндырмасы бірінші ондық сұйылтуға сәйкес келеді (D1), екінші ондық сұйылту (D2) былайша дайындалады:

Матрицалық тұндырманың 1 бөлігі (D1);

Сол концентрациядағы этанолдың 9 бөлігі.

Үшінші ондық (D3) сұйылтуды келесідей дайындалды:

Екіншілік ондық сұйылтудың 1 бөлігі;

Сол концентрациядағы этанолдың 9 бөлігі (кесте 11).

Кесте 11 – Матрицалық тұндырманы потенцирлеу

Сұйылту	Сұйылту құрамы
D1 (ондық)	Шикізаттың 1 бөлігі : этанолдың 10 бөлігі
D2 (жүздік)	D1 1 бөлігі: этанолдың 9 бөлігі
D3 (мыңдық)	D2 1 бөлігі: этанолдың 9 бөлігі

Фармакопеялық талаптарына сәйкес матрицалық тұндырманың сапа параметрлері анықталды: сипаттамасы, идентификация (ЖҚХ әдісімен сантонин және 1,8 цинеол), салыстырмалы тығыздық, этанол, құрғақ қалдық, пестицидтер, радионуклидтер, ауыр металлдар және сантониннің сандық мөлшері. Әзірленген сапа критерилері дайын өнімнің сапа спецификациясына кірді [138] және *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасы гомеопатиялық дәрілік зат ретінде «№84 дәріхана» ЖШС акт болып енгізілді (Қосымша В).

4.2 Матрицалық тұндырманың тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу

Artemisia cina Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығын зерттеу бағдарламасына ұзақ мерзімді зерттеулерге (Long-term Real time testing) келесідей шарттар кіреді: температура (18± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу шарттары мүмкін болатын сақтау шарттарына максималды келістірілген.

12-ші кестеде *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығының сапа спецификациясы көрсетіліген. Қосымша Н тұрақтылықты зерттеу нәтижелері көрсетілген. Сериялар үлгілерінің бақылау сериялары (15.07.15, 25.07.15 және 05.08.15): 0, 3, 6, 9, 12 айды құрайды, «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші тұрақтылықты зерттеудің басында және соңында жүзеге асырылған.

Тұрақтылықты зерттеудің бүкіл мерзімінде - 24 ай бойы температурасы (18 ± 2)°С және ылғалдылығы (60±5 %) болатын *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының біріншілік қаптамасында құрамының уақыт аралығында, оның сапалық және сандық сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламентелетін нормалардың шегінде орналасқандығын көрсетеді.

Кесте 12 – *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығының спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, ашық-жасыл жасыл дейін түсті сұйық масса.	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.8 «Тұндырмалар» жалпы мақаласына сәйкес

12 – кестенің жалғасы

1	2	3
Идентификация - сантонин - терпеноидтар - лактондар - флавоноидтар	 Хроматограммада R_f шамасы 0.91 жуық ақшыл-қоңыр дақ пайда болуы тиіс. 10 мг экстрактыға 1 тамшы 1 % ванилиннің Р күкірт қышқылындағы Р ерітіндісін тамызады; 3-5 мин өткен соң қызыл-күлгін бояу пайда болады. 10 мг экстрактыны 1 мл 96 % спиртте Р ерітеді, 1 мл сілтілік гидроксиламин ерітіндісін Р қосады, сілкиді, 5 мин өткен соң 3-4 тамшы хлорсутек қышқылын Р және 3-4 тамшы темір (III) хлоридінің Р спиртті ерітіндісін қосады; күлгін түсті бояу пайда болады. Алюминий хлориді Р спиртті ерітіндісімен қыздырғанда УК сәулемен жоғарғы қабаты қарау кезінде сары-жасыл флуоресценция көрінеді.	 ЖҚХ, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27 ҚР АНҚ сәкес ҚР АНҚ сәкес ҚР АНҚ сәкес
Салыстырмалы тығыздығы	0,835- 0,855 г/см^3 кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.5, әдіс 2
Құрғақ қалдық	1,8 % кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.16
Ауыр металдар	0,01 % (100 ppm) кем емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, әдіс А
Қаптаманы толтыру көлемі	50 мл кем емес	ҚР АНҚ сәкес
Микробиологиялық тазалық	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категория талаптарына сәйкес болуы тиіс. - Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және т. 2, 2.6.13
Қаптау	МЕСТ 5717-91 бойынша шыны құтыларға 1 және 2 кг-нан.	ҚР МФ АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	ҚР МФ АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768–90Е	МЕСТ 17768–90Е сәйкес
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 18 °С аспайтын жерде	ҚР МФ АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты 2 жыл	ҚР МФ АНҚ сәйкес
Негізгі фармагологиялық әсері	Гельминттерге қарсы зат	

Artemisia cina Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығының ұзақ мерзімді зерттеулерінің негізінде келесідей шарттарда сәтті жүргізілген: қайта бақылау мерзімі бекітілген - 2 жыл. Зерттеулерді жүргізу барысында регламенттелеген зерттелінетін сапа көрсеткіштеріне сай келетіні анықталды, ешқандай айтарлықай өзгерістер байқалмады.

4.3 *Artemisia cina* Berg. шөбінен экстракт алу технологиясы

4.3.1 Құрғақ экстракт алу технологиясы

Кептірілген және ұсақталған затты экстракциялау қиын физика-химиялық үрдіс болып табылады. Экстракциялау әдісінің тиімділігі көптеген факторларға байланысты, сондықтан экстракциялау шартын таңдау кезінде ескеріледі. Біздің зерттеген факторлар: экстрагент түрі, шикізатты ұсақтау дәрежесі, шикізат пен экстрагент қатынасы. Экстрактивтік және биологиялық белсенді заттардың максималды шығуын анықтау үшін оңтайлы экстрагент таңдау керек. Шикізатты экстракциялаудың тиімді параметрлерін таңдау экстрактивтік заттардың қосынды мөлшері бойынша бақыланды (ҚР МФ әдісі бойынша). Экстрагент ретінде тазартылған су және этил спирті әртүрлі концентрацияда алынды (30, 50, 70, 96%). Оңтайлы экстрагентті таңдауды зерттеу нәтижесі 13 кестеде берілген.

Кесте 13 – Экстрактивті заттардың шығуына экстрагенттің әсері

Экстрагент	Экстрактивті заттар шығымы, %
30% этил спирті	16,20
50 % этил спирті	16,15
70 % этил спирті	16,55
96 % этил спирті	14,13

Экстрактивті заттардың көп мөлшері 70 % этил спиртімен шықты. Дәрмене жусан шөбінен экстрактивті заттардың максималды шығуын ескеріп, тиімді экстрагент ретінде 70 % этил спирті таңдалды.

Экстракциялау үрдісіне әсер ететін маңызды фактор дәрілік өсімдік шикізатының өлшемі мен ұсақталу сипаты саналады. Шикізатты тиімді ұсақтауды таңдау үшін әртүрлі ұсақталған экстрактивті заттардың шикізаттан шығуын зерттедік. Нәтижесі 14 кестеде берілген.

Кесте 14 – Экстрактивті заттардың шығуына шикізаттың ұсақталу деңгейінің әсері

Ұсақтау дәрежесі, мм	Экстрактивті заттар шығымы, %
0,5	13,76
1,0	16,53
2,0	14,65
3,0	15,73

Экстрактивтік заттар мен сантониннің максималды шығуы болатын ұсақталу дәрежесі – 1 мм.

Дәрілік өсімдік шикізатынан ББЗ тиімді және толықтай шығарып алуға әсер ететін маңызды фактор оның технологиялық қасиеттері болып саналады: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті. Үшінші тарауда біз дәрмене жусан шөбінің оңтайлы экстракциялау шарттары үшін аталған көрсеткіштерді зерттеген болатынбыз. Экстракциялау әдісін таңдауда негізгі көрсеткіштердің бірі болып өсімдік шикізатынан ББЗ максималды бөлініп алынуы болып саналатын. Жұмыс барысында экстракциялаудың келесідей әдістері қолданылды: мацерация, перколяция және реперколяция. Мацерация немесе шикізатты бірнеше рет тұндыру фармацевтикалық тәжірибеде кеңінен қолданыс тапқан. Өту ағымына қарай, жаңа экстрагент сығындыланып жатқан шикізатқа берілетін, тізбекті жүретін үрдіске жатқызылады. Перколяция мен реперколяция үрдістері шикізаттан экстрагенттің қозғалуын қарастыратын экстракциялаудың динамикалық әдісіне жатады, онда экстракциялау аймағынан сығындыланып қойған заттың жойылуы немесе материалдың келесі қабатына ауыстырылу жүреді.

Алдыңғы зерттеулердің нәтижелеріне сәйкес экстрагент ретінде 70 % этил спирті қолданылды. Сығындыны 1:1 қатынаста дайындадық. Перколяция әдісі кезінде экстрагенттің есептелген мөлшерін екі теңдей порцияға бөлдік. Ұсақталған дәрілік шикізатқа экстрагенттің бірінші порциясын құйып, үш тәулікке тұндырып қояды. Сығындыны құйып алып, экстрагенттің екінші порциясымен 24 сағатқа қалдырады. Кейін екі сығындыны да қосады.

Перколяция әдісі 1 сағат бойы ісіну сатысында болады, мацерациялық пауза – 24 сағат. Перколяция жылдамдығы перколятордың жұмыс аймағына байланысты, минутына 12 тамшыны құрады, оны келесі формуламен есептедік (13):

$$V = \frac{V_{раб}}{24} = \frac{\pi \times d^2 \times h}{4 \times 24 \times 60} \qquad (13)$$

мұнда

d – перколятор диаметрі;

h –экстракт биіктігі.

Перколяция үшін дәрілік өсімдік шикізатын үш порцияға бөліп, оларды үш перколяторға орналастырады. Шикізатты алдыңғы перколятордан шыққан сығындымен экстракциялайды. Дайын өнімді соңғы перколятордан алады. Аталған әдістермен алынған сығындылар үш тәулік бойы 20 ˚С температурада тұндыру арқылы балластты заттардан тазалайды, хлорофилл мен шайырлы заттардан айыру үшін қағаз сүзгімен сүзеді.

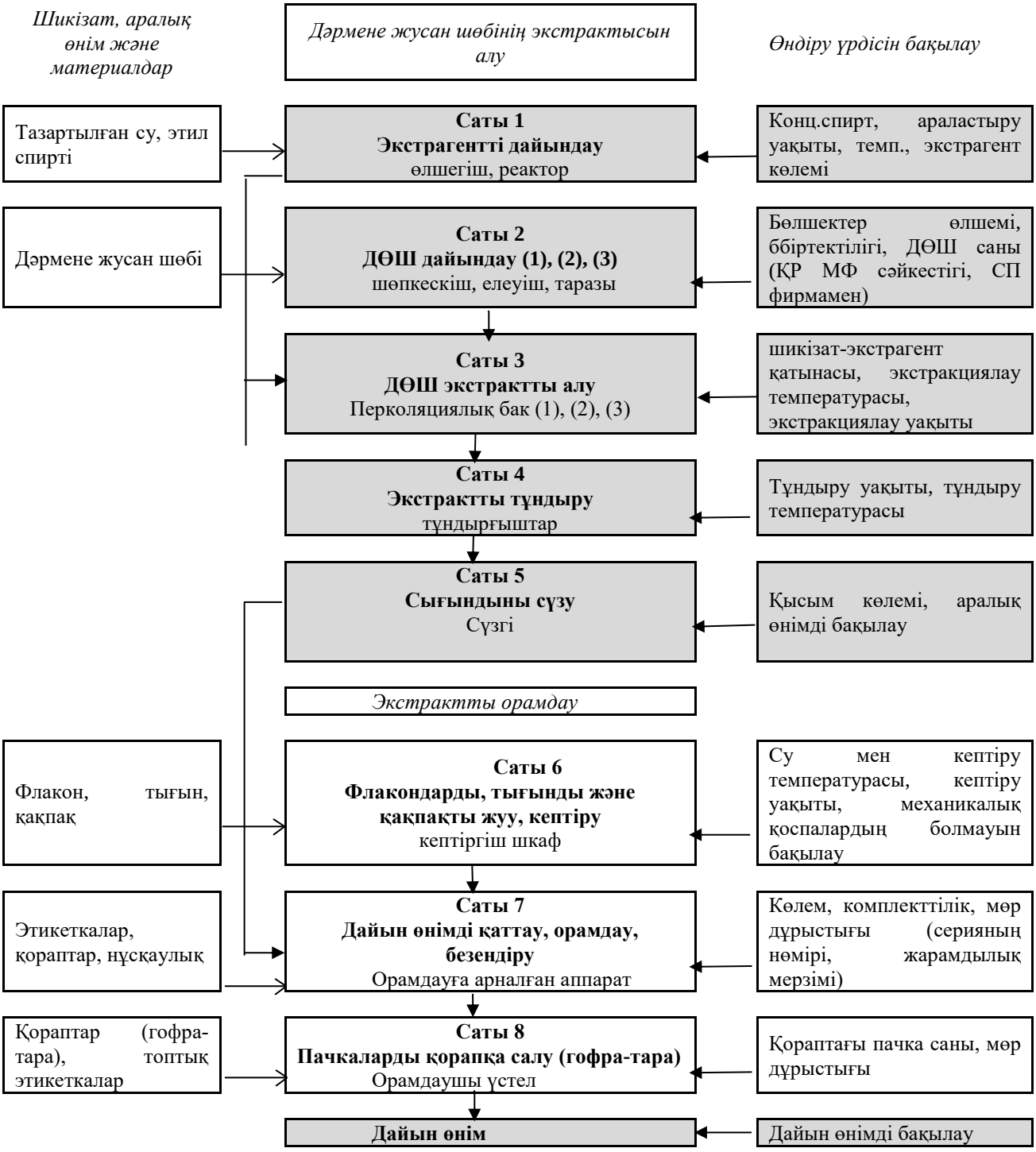
Тазартылған спирттік сығындыны экстрагентті айдауға арналған «IKAHB10» моделдегі роторлы буландырғышта вакуумның астында буландырады.

Экстракциялау әдісінің тиімділігін сантониннің сесквитерпендік лактонының шығуына байланысты анықтадық. Сапониннің сандық анықтауларын Waters® моделіндегі ЖЭСХ әдісімен анықтадық. Нәтижелері 15 кестеде келтірілген.

Кесте 15 – Дәрмене жусаны шөбінің қою экстрактындағы сантониннің сандық мөлшері

Экстракциялау әдісі	Сантониннің мөлшері, %
Мацерация	1,1
Перколяция	2,5
Реперколяция	0,9

Ары қарай, алынған сығынды вакуум астында 50-60 ˚С температурада қою экстракттың консистенциясы болғанша қойылтады. Экстрактты алу технологиясы технологиялық сызбада толық берілген (сурет 10).



Сурет 10 – Дәрмене жусан шөбінің экстрактысын алу сызбасы

Алынған экстракт тұтқыр, қою масса, күңгірт жасыл түсті, арнайы өзіне тән исі бар, ащы дәмі бар. Қою экстракт хлороформда және метанолда жақсы ериді.

Экстрактың сапасының дұрыстығын анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдісі ұсынылған. Терпеноидтар және сесквитерпендік лактондарға сапалық реакциялар ҚР МФ әдістерінде келтірілген.

Өнім сапасы келесі параметрлер арқылы анықталады: сипаты, идентификациясы, салыстырмалы тығыздығы, этанол мөлшері, құрғақ қалдық ауыр металл, флакон құрамындағының көлемі, микробиолгиялық тазалығы, сандық анықтауы, талдау нәтижелері ҚР МФ талаптарына сәйкестігін көрсетті [139, 140].

4.3.2 Қою экстракт алу технологиясы

Хлороформ еріткішімен «Сокслете» типтік қондырғысында циркуляционды экстракциямен қою экстракт алу үрдісі жүзеге асырылды. Шикізатты мөлшерінің 1-3 мм болатын қондырғыда ішінде қабатпен орналастырып, 24 сағат бойы хлороформ еріткішінде тұндырдық. Содан кейін еріткіштің мөлшерін артығымен құйып, буландырғыш қондырғыға алынған сығындыны сифон арқылы құйып, еріткішті айдап алдық. Шикізат материалынан сығындыны шығарып алу үрдісін циркуляция әдісімен қайталап, еріткішті үздіксіз айдап отырып, ал сығындыны мезгіл-мезгіл жинадық. Сығындыдан еріткішті қою экстракт алған шейін айдап отырдық. Алынған қою экстракт өзіне тән иісі бар, қою жасыл түсті қоймалжың зат. Дайын өнімнің құрамындағы белсенді зат сантониннің сандық мөлшері 1,8 % құрады.

4.3.3 CO_2-экстракт алу технологиясы, таблеткалар өндіру үшін фитосубстанцияны таңдау негіздемесі және оны стандарттау

CO_2 газы арқылы өндірістің әртүрлі салаларында: фармацевтикада, косметологияда, аграрлық өнеркәсіпте, тағам кәсіпорнында және тағы басқа салаларда кең қолданысқа ие [141-146].

Көмірқышқылды экстракт құрамы температура мен химиялық реакциялық әсерге ұшырамаған таза табиғи биологиялық белсенді заттардан тұрады. Көмірқышқылды экстрактта органикалық еріткіш қалдықтары болмайды және тазалығы бойынша «Абсолют» категориясына жатады [140, 141, 143, 146].

Көмірқышқылды газымен критикаға дейінгі жағдайда экстракциялау нәтижесінде құрамында ББЗ бай дайын өнім ретінде көмірқышқылды экстракттар алынады [146, 147, 148, 149, 150].

Бүгінгі таңда құрамында осы экстракттарды терпендердің, эфир майларының, флавоноидтардың, дәрумендердің толық кешенді, микроэлементтерден және тағы басқа пайдалы заттардан тұратын дайын өнім ретінде қолдануға болады [151, 152, 153].

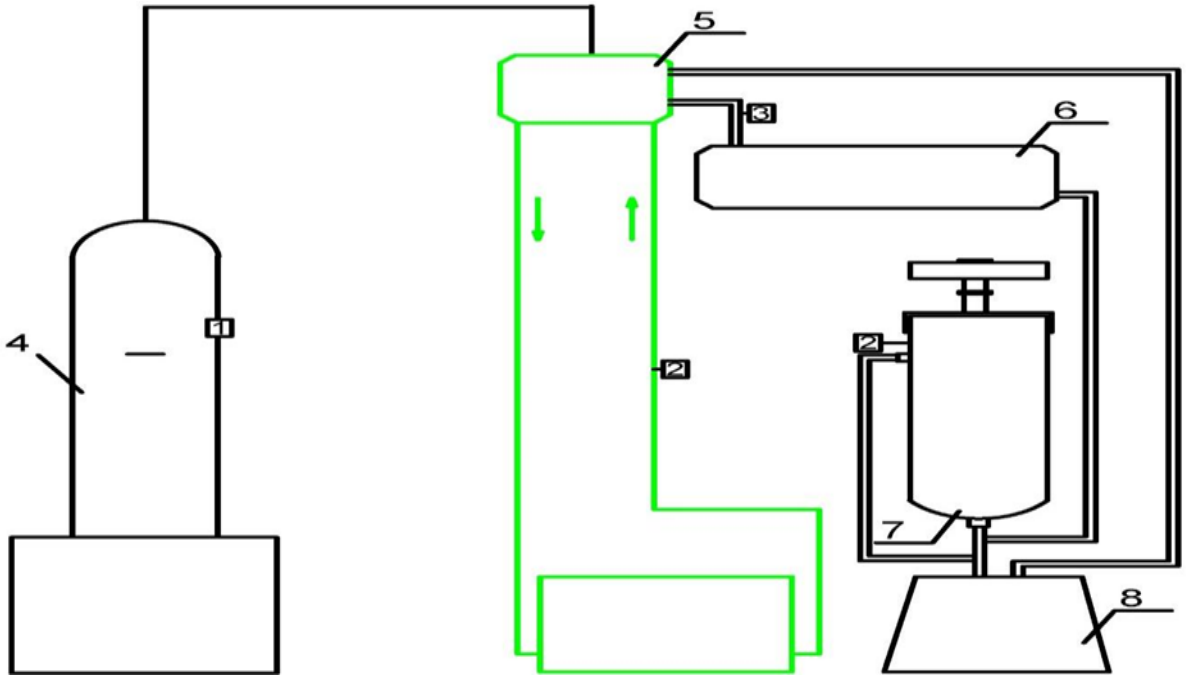
Критикалық нүктеге дейінгі жағдайда алынған CO_2-экстракттар майлар мен спиртпен жақсы араласады [151].

Дәрмене жусанынан дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды CO_2-экстракция әдісімен алуды Алматы қаласындағы «Фито-Аромат» ЖШС өнеркәсінде жүзеге асырдық [151].

«Фито-Аромат» ЖШС базасы қазіргі таңда Қазақстан Республикасында өсімдік шикізатынан көмірқышқыл экстракттарын критикалық нүктеге дейінгі жағдайларда бөліп алатын өндіріс орнының бірі [141].

Бұл өндіріс орнында көмірқышқылды экстракция әдісімен экстракттар алу үшін қондырғылар бар. Соның ішінде АКЭҚ-5 л қондырғысы құрастырылып, орналасқан [142] (Сурет 11).

Қондырғы көмірқышқыл газы арқылы алынатын аз мөлшердегі өсімдік экстрактын шығаруға бейімделген. Алынған экстракт ғылыми-зерттеу жұмыстарында тиімді қолдануға арналған. Жұмыс істеу принципі циклды, экстракциялау үрдісі сұйытылған газдың 50-60 атм. қысым арасында және 18-25 °С температурада жүргізіледі [144].



Сурет 11 - АКЭҚ - 5 л қондырғысының сызбасы

Кесте 16 - АКЭҚ-5л т қондырғысының техникалық сипаттамасы [148]

Техникалық сипаттамалары	
1	2
Өсімдік шикізаттары толтырылатын экстрактор сыйымдылығы	12 литр
Шикізатты сығындау уақыты	1-6 сағ.
Жұмыс істеу режимі	кезеңді
Өсімдік шикізатты көмірқышқыл газымен сығындылау циклы	өзіндік ағынды
Жүйедегі CO_2 жинағының көлемі	25 л
Жүйедегі жұмыс қысымы	6.3 (63) МПа (кгс/см^2)
Экстрактордың жұмыс істеу температурасы	297 К, (24 С)
Жүйедегі бір циклға шығындалатын көмірқышқыл газы	4 кг/цикл

16 – кестенің жалғасы

1	2
Қондырғының өлшемдері	ұзындығы – 1000 мм, ені – 1000 мм, биіктігі – 2000 мм салмағы – 216 кг
Қажетті қуаттылық	2.0 квт
Қуаттылығы	220 в

Дәрмене жусан шөбін экстракциялауды көмірқышқылды газбен критикалық нүктеге дейінгі жағдайда, CO_2-экстрактын алу мақсатында АКЭҚ - 5 л қондырғысын қолдану арқылы жүргіздік [148].

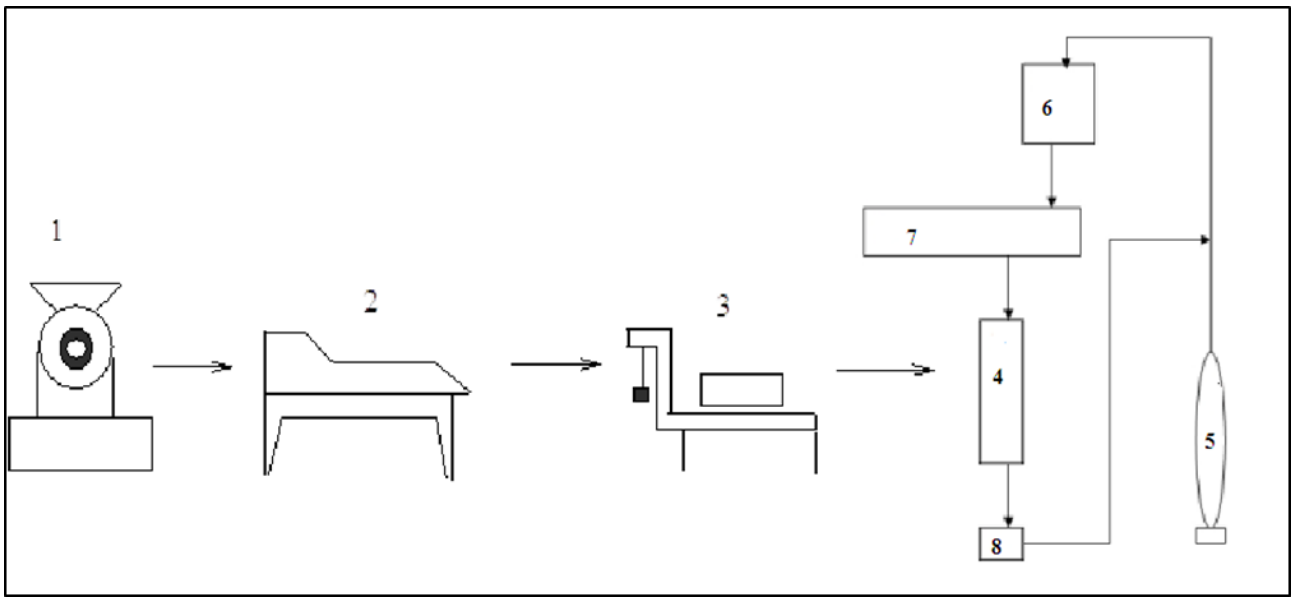
Дәрмене жусаны шикізатының CO_2-экстракциясы әр түрлі параметрлер: салмағы, қысым, температура, уақытын өзгерту арқылы алынды. Жүргізілген экстракция нәтижелері келесі кестеде көрсетілген (Кесте 17).

Кесте 17 - Дәрмене жусан шөбінің экстракция нәтижелері

Тәжірибелік жұмыстардың реті	Аппараттың атауы	Экстракционды масса, г	Экстрагент салмағы (CO_2), кг	Жұмыс қысымы, атм	Экстракция температурасы, ^{0}C	Экстракция уақыты, сағ	Экстракция шығымы, г (%)
1-ші экстракция	АКЭҚ - 5 л	4280	5.0	60	20	10	24 (2,8) ±0,01
2-ші экстракция	АКЭҚ - 5 л	4280	5.0	55	18	15	22 (2,56) ±0,01
3–ші экстракция	АКЭҚ - 5 л	4280	5.0	66	16	18	36 (4,2) ±0,01
4-ші экстракция	АКЭҚ - 5 л	4280	5.0	40	30	4	33 (3,85) ±0,01
5-ші экстракция	АКЭҚ - 5 л	4280	5.0	35	25	5	28 (3,26) ±0,01
Барлығы: 143 г. 16,67%							

Алынған мәліметтер көрсеткендей, дәрмене жусан шөбін экстракциялаудың ең көп шыққан сығындысы бойынша оңтайлы параметрлері 16 ºС температурасы және қысым 66 атм. деп анықталады.

12 суретте өндірістік үрдістің құрал-жабдық сызбасы келтірілген [149].



Сурет 12 – Өндірістің құрал-жабдық сызбасы [149]

Дәрмене жусаны дәрілік өсімдік шикізаттарынан көмірқышқылды экстракттар алу өндірісінің технологиялық сызбасы 13 суретте берілген.

Технологиялық үрдісті ұйымдастыру жұмыстарыҚР СТ 1617-2006. «Дәрілік заттарды өндіру. Тиісті өндірістік практика. Негізгі ережелер» талаптарына сай жүргізілді [149].

Көмірқышқылды экстракттар алу үшін дәрілік өсімдік шикізаты ретінде дәрмене жусаны алынды [155].

Дәрілік өсімдік шикізаттың өлшенуі арнайы өлшем бөлмелерінде «МАССА-К» Ресей фирмасының ВЭМ-150 маркалы медициналық нақты таразылары қолданылып жүргізілсе, жарылғыштықтан қорғау жасалған барлық мәліметтер тіркеліп, шикізатты өлшеу хаттамаларына жазылды [149].

Дәрілік өсімдік шикізатын ұнтақтағыш қондырғыда көлемдерін 0,12-0,15 мм өлшемге дейін ұнтақталды. Шикізат виброелеуіш арқылы еленді. Ұнтақтау кезінде қабылдағыштан таразыға салатын және бастапқы шикізатты вакуум көмегімен салып және шығару герметикалық жүйелері қолданылды. Бастапқы және үгітіліп еленген шикізатты тасымалдау кезінде тозаңды үрдістерді болдырмау үшін силикон манжеттер қолданылды [149].

Көмірқышқылды экстракттар алу үшін көлемі 12 литрлік экстракторға (3) кептірілген, майдаланған 5 кг дәрілік өсімдік шикізаты толтырылды және экстрактордың қақпағы герметикалық жабылды[149].

Конденсатор арқылы (1), стандартты көмірқышқылды газ сауыттан (5), жинақтайтын ыдысқа жіберілді (2), вентиль қондырғысының жүйесі ашылып және көмірқышқыл газы экстракторға берілді. (3) Экстрактордағы дәрілік өсімдік шикізаты бойымен экстрагент ағылып отырып, өсімдік жасушасындағы липофильді құрамын мицелла түрінде сығындап, буландырғышқа түседі [150].

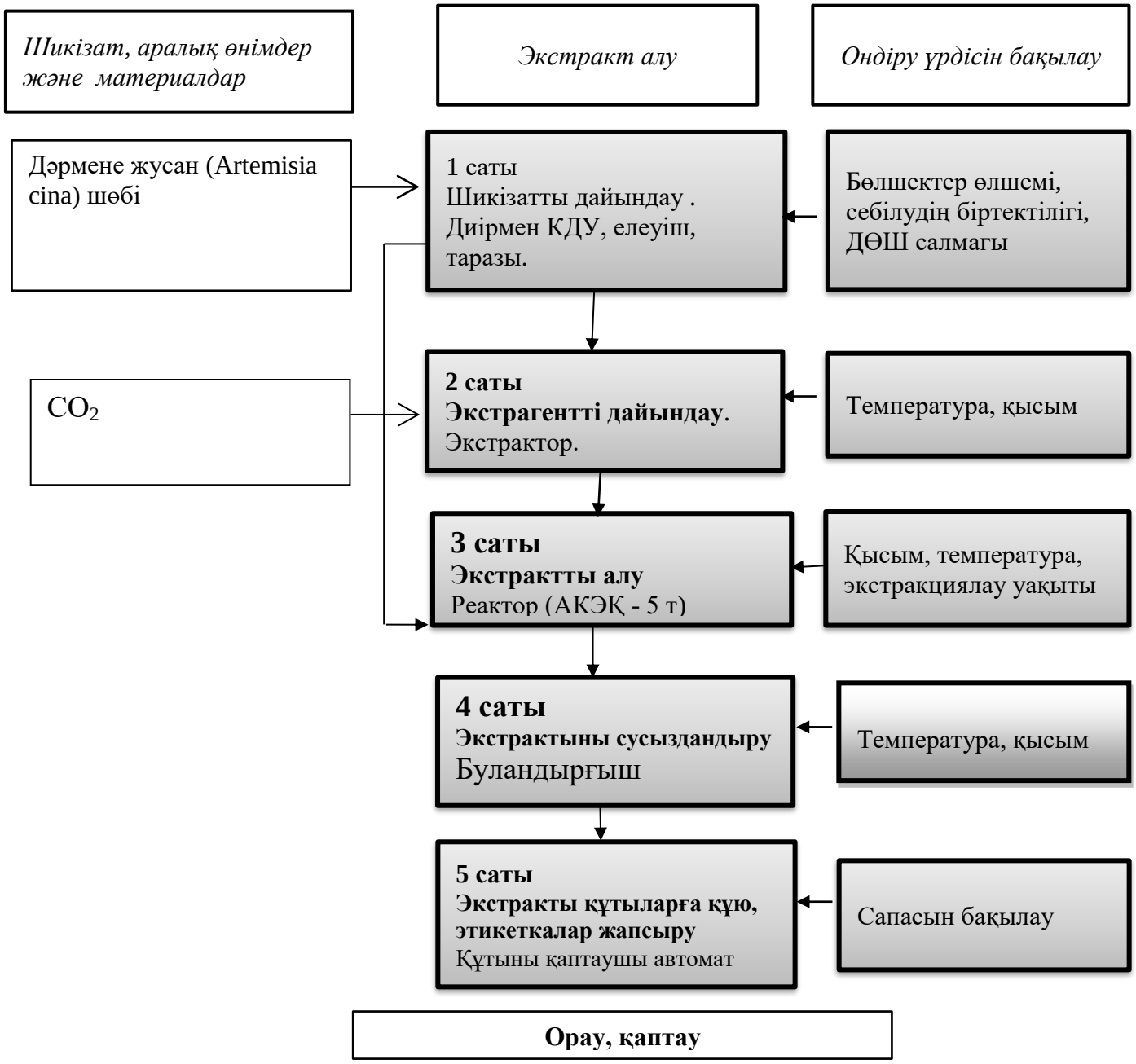
Буландырғыш камерада мицелланың экстрактқа және көмірқышқыл газына бөліну үрдісі жүріп жатады.

Экстракт және көмірқышқылға мицелланы айыру үрдісі буландырғыш

камерасында жүріп жатады [149].

Бөлініп шыққан көмірқышқыл газы конденсатор арқылы қайтадан жинақтағыш ыдысқа айдалды. Экстракциялау үрдісі герметикалық жағдайда 2-4 сағат бойы жүргізіліп, жасушалардың липофильді бөлігінің еріткіші тағамдық көмірқышқылы болып табылады. Экстракциялау мерзімі аяқталғаннан кейін, көмірқышқылының циркуляциясын вентильдер жүйесімен жабу арқылы үрдіс тоқтатылды. Буландырғышта жинақталған 100 % концентрат экстракт, буландырғыштан қабылдағыш ыдысқа (4) құйылып алынды. Қалдық газ экстрактордан тағы да жинақтағыш ыдысқа айдалды. Экстрактордың қақпағы ашылып, өңделген шикізат жаңа шикізатқа ауыстырылды. Алынған экстракт дайындалған шыны құтыларға құйылады, аузы тығынмен жабылады [149].

Толтырылған шыны құтыларға этикетка жабыстырылып, этикеткада экстракттарды дайындау орны, субстанция атауы қазақ және латын тілдерінде, субстанция массасы, серия номері, сақтау мерзімі көрсетіледі. Құтылар қорапталып, жәшіктерге салынып, карантиндік сақтауға жіберіледі [149].



Сурет 13 – Дәрмене жусан шөбінен көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық сызбасы

ҚР заңнамасына сәйкес ҚР МФ қолданыстағы басылым 754 бұйрық жобасымен АНҚ әзірленді. ҚР АНҚ енгізілген бөлімдер сипатталған сапасының ерекшеліктер 18-ші кестеде көрсетілген.

Кесте 18 – Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстракттың сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасыл түске дейін.	ГФ РК I, т. 1, *2.8.8*
Ерігіштігі	96 % спиртте Р және күнбағыс майында ериді.	ҚР МФ I, т. 1, 1.4

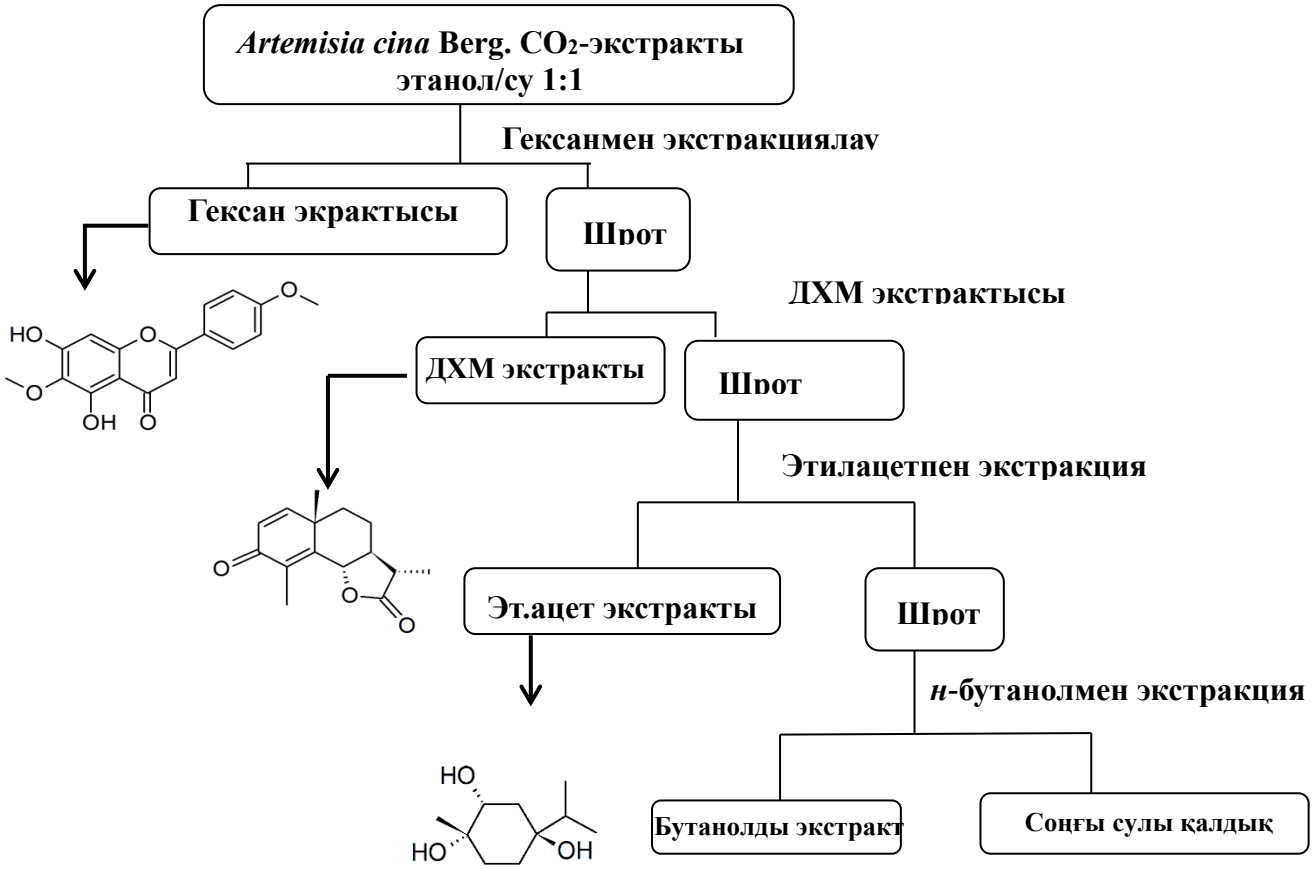
18 - кестенің жалғасы

1	2	3
Идентификация - сантонин - терпеноидтар - лактондар - флавоноидтар	 Хроматограммада R_f шамасы 0.91 жуық ақшыл-қоңыр дақ пайда болуы тиіс. 10 мг экстрактыға 1 тамшы 1 % ванилиннің Р күкірт қышқылындағы Р ерітіндісін тамызады; 3-5 мин өткен соң қызыл-күлгін бояу пайда болады. 10 мг экстрактыны 1 мл 96 % спиртте Р ерітеді, 1 мл сілтілік гидроксиламин ерітіндісін Р қосады, сілкиді, 5 мин өткен соң 3-4 тамшы хлорсутек қышқылын Р және 3-4 тамшы темір (III) хлоридінің Р спиртті ерітіндісін қосады; күлгін түсті бояу пайда болады. алюминий хлориді Р спиртті ерітіндісімен қыздырғанда УК сәулемен жоғарғы қабаты қарау кезінде сары-жасыл флуоресценция көрінеді.	 ЖҚХ, ГФ РК I, т. 1, 2.2.27 ҚР АНҚ сәкес ҚР АНҚ сәкес ҚР АНҚ сәкес
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категория талаптарына сәйкес болуы тиіс. Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Кептіргендегі масса шығыны	25 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.17
Ауыр металдар	0,01 % (100 ppm) көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, А әдісі
Сандық анықтау - сантонина	 3,0 % кем емес	 ҚР МФ I, т.1, 2.2.28
Қаптау	Шыны құтыларға 1 және 2 кг-нан МЕСТ 5717-91 бойынша	ҚР АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	ҚР АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768–90 сәйкес	ГОСТ 17768–90
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 18 °С аспайтын жерде	ҚР АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты 2 жыл	ҚР АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Гельминтке қарсы заттар	

4.3.4 CO_2-экстрактының фитохимиялық құрамы және сантонинді сандық анықтау әдістемесінің валидациясы

Дермене жусаннан бөліп алынған қосылыстардың құрылымын анықтау

Жалпы алғанда дермене жусанының CO_2-экстрактан бөліп алынған үш таза қосылыс болды, сәйкесінше біреуі гексаннан, дихлорметаннан және этилацетат фракцияларынан (Сурет 14). Бұл қосылыстардың құрылымы ЯМР (Ядролық-магниттік резонанс) көмегімен жүзеге асырылды. Экстракцияның барлық үш фракциясын ^{1}H және ^{13}C ЯМР және масс-спектрлерімен талданды, әрі құрылымдардың біреуі рентгенқұрылымдық талдаудың көмегімен дәлелденді.



Сурет 14 – Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактың қосылыстардың оқшаулану ағынын бейнелеу графигі

Бөлінген қосылыстарды талдау

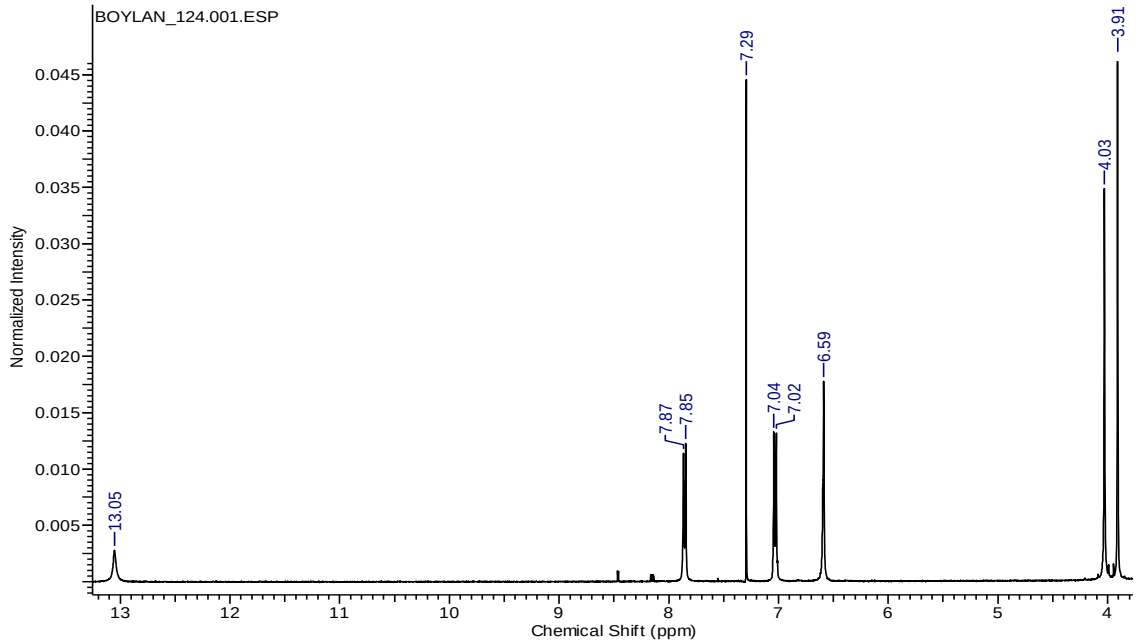
Протондық ядролық магниттік резонанс (^{1}H-ЯМР), ЯМР (^{13}C-ЯМР) органикалық қосылыстардың құрылымын талдауға кеңінен пайдаланылады. 24-суретте әртүрлі аймақтар ^{13}C және ^{1}H ЯМР спектрде көрсетілген [156] және бұл құрылымды анықтауға көмектесу үшін пайдаланылды. Кристалдар жоғары жылдамдықты кері ағынды хроматографиямен (ЖЖКАХ) оқшауланды және ЯМР спектроскопиялық талдаудың ^{1}H, ^{13}C, HMQC, HMBC, COSY-H-H, DEPT 135 және DEPT 90 бағытталды. Бөлінген үш қосылыс үшін ^{1}H және ^{13}C ЯМР спектрлер өзіндік сипаты бар сигналдар болды және сәйкесінше, пектоларгенин, α-сантонинді және 1,2,4-Циклогексантриолды, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил), анықтауға мүмкіндік берді.

Пектолинаригенин, қосылыс 1, жасыл тұнба; ЖҚХ (хлороформ: метанол: су; 9:1:1) R_f мәні 0.51 тең; ESI-MS C17H14O6 m/z; 314.3 [M+H]+; 1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δH: 3.91 (3H, s, MeO); 4.03 (3H, s, MeO) ; 6.61 (1H, s, H-3); 6.59 (1H, s, H-8); 7.03 (1H, d, H-3’ and H-5’); 7.86 (1H, d, H-2’ and H-6’); 13.05 (1H, s, OH-5); δC (150MHz, $CDCl_3$): 55.56 (C-4’); 60.87 (MeO-6); 93.64 (C-8); 103.66 (C-3); 105.6 (C-4a); 114.5 (C-3’ және C-5’); 123.52 (C-1’); 128.09 (C-2’ және C-6’); 130.62 (C-6); 152.33 (C-8a); 153.2 (C-5); 155.46 (C-7); 162.61 (C-4’); 164.21 (C-2); 182.98 (C-4) [157].

α-сантонин, қосылыс 2, таза кристалл; ЖҚХ (дихлорметан: метанол; 9:1) R_f мәні 0.91 тең; УК λ max: 236; ESI-MS for C15H18O3 m/z; 246.29 [M+H]+; 1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δH: 1.01 (3H, d, Me); 1.11(3H, s, Me); 1.85(3H, d, Me); 1.63 (2H, m, H-9); 1.82 (2H, m, H-8); 2.29 (1H, m, H-11); 4.66 (1H, d, H-6); 5.12 (1H, s, H-1); 5.97 (1H, s, H-2); 6.55 (1H, d, H-7); δC (150MHz, $CDCl_3$): 10.63 (C-15); 12.24 (C-13); 22.63 (C-8); 24.78 (C-14); 37.6 (C-9); 40.59 (C-11); 41.38 (C-10); 53.47 (C-7); 81.2 (C-6); 125.26 (C-2); 127.88 (C-4); 151.83 (C-5); 155.53 (C-1); 177.78 (C-12); 186.3 (C-3) [158].

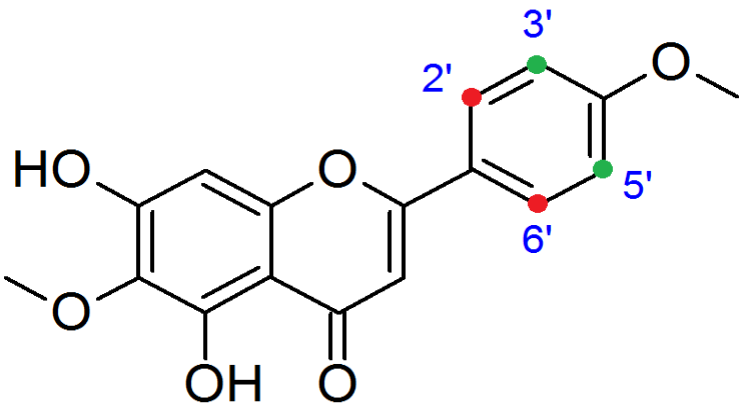
1,2,4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил), қосылыс 3, ЖҚХ (дихлорметан:метанол; 9:1) R_f мәні 0.43 тең; ESI-MS for C10H20O3 m/z; 188.264 [M+H]+; 1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δH: 0.94 (3H, d, Me); 1.26 (3H, s, Me); 1.45 (2H, t, H-6); 1.62 (1H, m, H-8); 1.83 (2H, d, H-5); 1.96 (2H, m, H-3); 3.54 (1H, s, H-2); δC (150MHz, $CDCl_3$): 15.75 (C-9); 15.85 (C-10); 25.71 (C-7); 28.88 (C-5); 28.97 (C-6); 33.42 (C-3); 37.62 (C-8); 70.65 (C-4); 74.30 (C-2); 74.34 (C-1) [159].

Пектолинаригенинді алу. Протондық спектр ЯМР (Сурет 15) химиялық құрылымда бар протондарды идентификациялау үшін пайдаланылады (Сурет 33). 19-шы суретте ДМСО (диметилсульфоксид) пектоларгенинді ерітуге пайдаланыланып 6 нағыз протондар және шыңы 7.29 промилле бар екенін көрсетеді. 19-шы суретте көрсетілгендей қазіргі уақытта 3 майка және 2 дублет бар. Дублеттер үшін константалар (J) қазіргі уақытта 8 Гц құрайды.



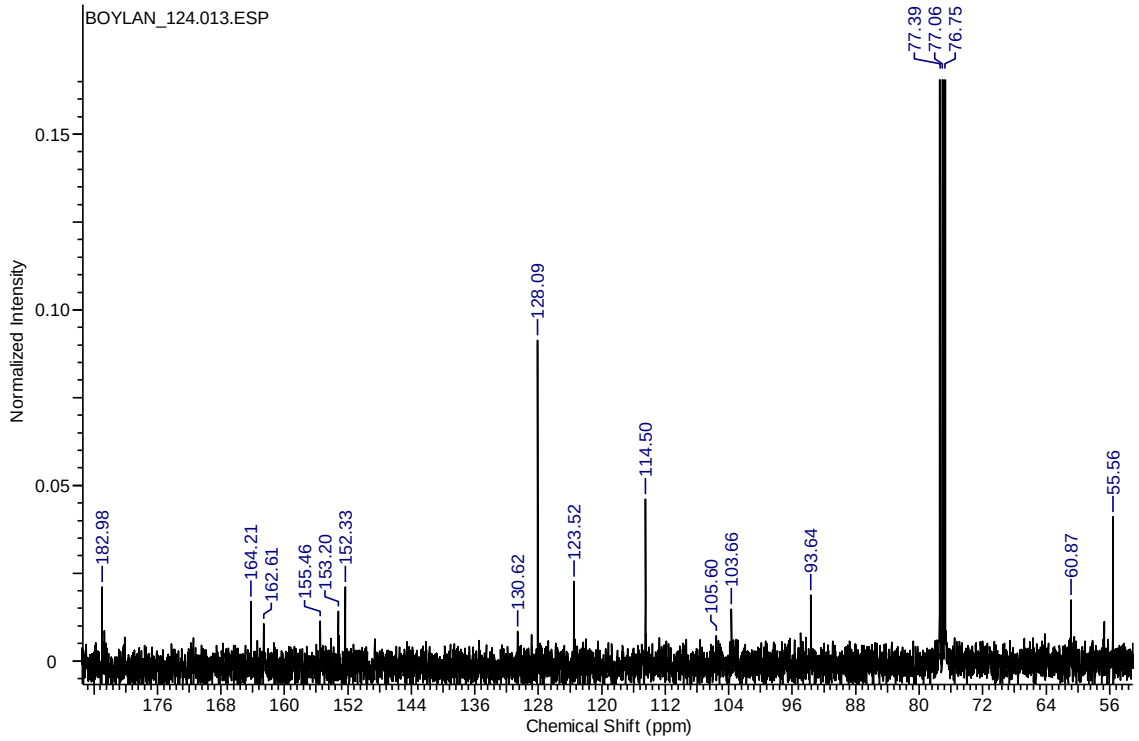
Сурет 15 – Пектолинаригениннің протондық ЯМР спектрі (400 MHz, дейтерийленген хлороформ)

^{13}C ЯМР спектрінде (Сурет 17) жалпы алғанда 15 шың бейнеленеді, бұл химиялық құрылымда кем дегенде көміртектің 15 атомы бар екенін білдіреді. 26-шы сурет қызылда және жасылда бар көміртек атомдарын және екі баламалы протондарды көрсетеді, онда 2’ және 6’ көміртектер мен 3’ және 5’ көміртектер ^{13}C ЯМР-мен бірдей мәнге ие. 128.09 және 114.50 промилле кезінде шыңдардың қарқындылығын мұқият бақылау (Сурет 17) көрсеткендей, олардың әрқайсысы көміртектің екі атомын береді. Осылайша, бұл құрылымдар көміртектің 17 атомымен – 15 қаңқаның флавоноидына тиесілі және 2 метоксильдік топ. 6 төбесі (150-200 промилле) арасында, 5 төбе, (100-150 ppm) арасында және 3 шың (50-100 мг) арасында, көміртектің 8 атомына сәйкес келеді. DEPT 90 (Сурет 18) тек қана ч және CH3s жазықтық бетіндегідей көрсетеді, сондықтан 6 С бар және 2 (метоксильдік топтардан) қатысады.

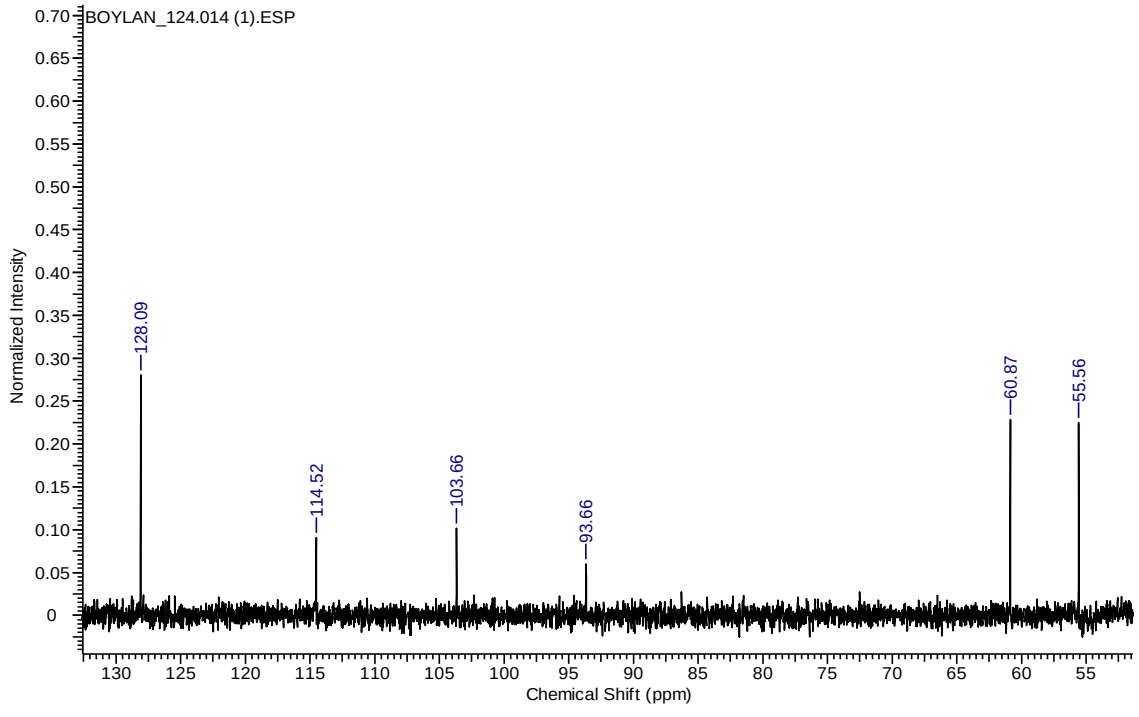


Сурет 16 – Пектолинаригениннің екі баламалы протондар мен көміртектерді көрсететін құрылымы

Жалпы алғанда 6 ЧС бар. ^{13}C ЯМР спектрі болған сызықтардың кез келгені, бірақ төрттік көміртектің DEPT 90 емес. Көміртектің 9 төрттік атомы қалды, алайда кез келген бұрышы 50-70 ppm арасында орналасатыны және метокситоп болу ықтималдығы жоғары екені белгілі.



Сурет 17 – Пектолинаригенин үшін ^{13}C ЯМР (125 МГц, дейтерийленген хлороформ)



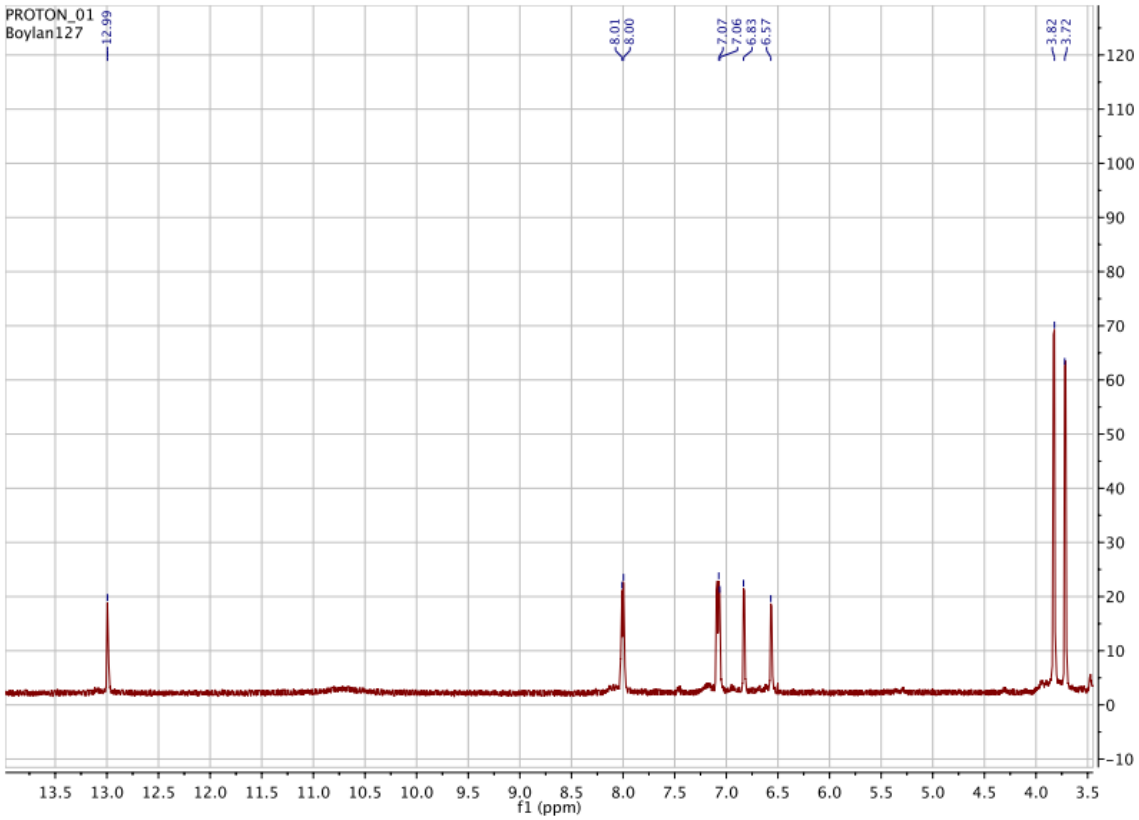
Сурет 18 – Пектолинаригениннің DEPT 90 спектрі

2’ және 6’ көміртек атомдары және 3’ және 5’ көміртек атомдары химиялық тұрғыда баламалы, сондықтан олардың протондары және әрқайсысы құрылымдағы екі протонның дублеті болып табылады.

Қолайлы-ч-Ч-екі өлшемді спектрлер (Сурет 20). Ол қандай протондардың өзара бірігетінін көрсетеді. Диагонал сызық сол жақ төменгі бұрыштан оң жақ

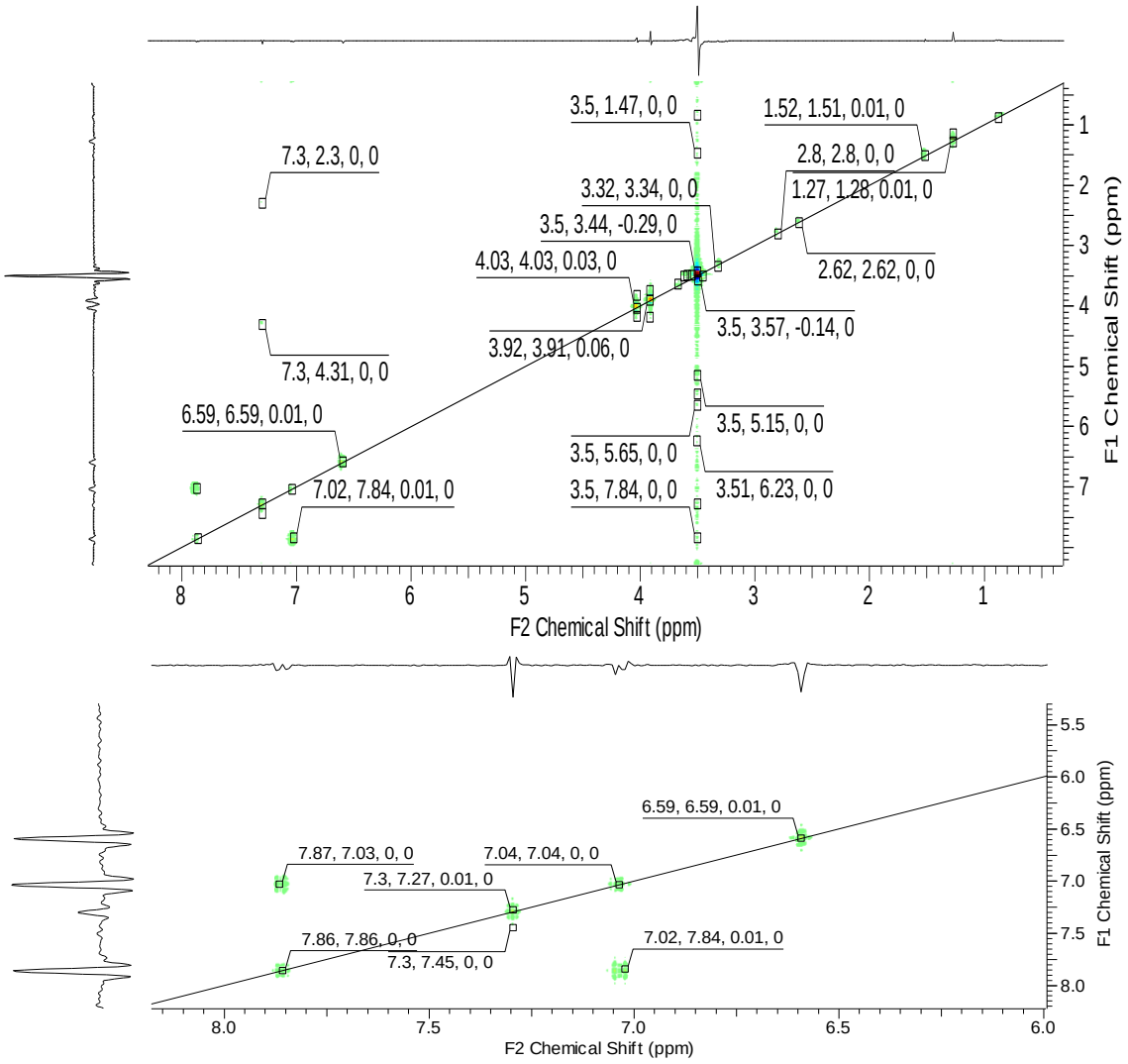
жоғарғы бұрышқа сызылған, содан соң басқа сызық бір дублеттен төменгі нүктеге, келесі нүктеге, содан кейін тағы бір сызық 90 градус бұрышпен, басқа дублетке дейін тартылған, 30-суретте үзік қызыл сызықпен көрсетілген. Үзік қызыл сызықпен қосылған дублеттер бір-бірімен біріккен.

Гетероядролық дара квантттық корреляция (HSQC) (Сурет 21) тікелей протондарды және көміртектің өзара әрекеттесуін көрсетеді. Қызыл шеңберден көрініп тұрғандай, онда шын мәнінде екі протон нүктесі мәндері жағынан өте жақын, 6.59 промилле және 6,6 промилле, сәйкесінше көміртектің 103.54 және 93,5 мәндері бекітілген (Сурет 21). Бұл 15-ші суреттегі 6.59 промилле синглет шын мәнінде бір синглет емес, бірақ екі фуфайка екенін білдіреді. Сондықтан протондық ЯМР ДМСО-мен еріткіш ретінде дейтерийленген хлороформ орнына қайталанды және осы жаңа спектрден H3 және H8 протондардың ажыратымдылығы 6.61 және 6.59 промилледе анық көрінеді (Сурет 19).



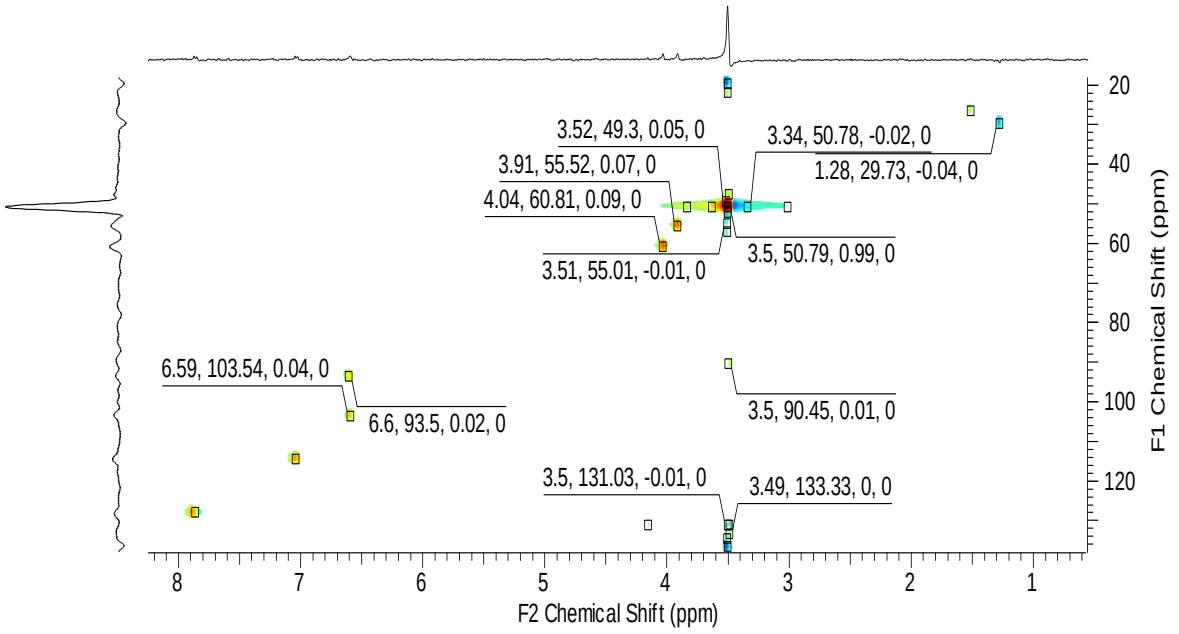
Сурет 19 – Пектолинаригениннің ДМСО еріткішінде ЯМР протондарының спектрі (400MHz)

Гетероядролық бірнеше корреляция облигациялары (ерекшеліктер), 22-сурет, көміртектің алысқа ататын протондық өзара әрекеттесулерін анықтауға пайдаланылды және, аралары 2-3 облигация қашықтығында болды. Бұл құрылымда көміртек атомдарын және протондарды қосып алуды демеуді қамтамасыз етті, бұл көміртектің қандай атомдары протондарға жақын екенін көрсетеді.

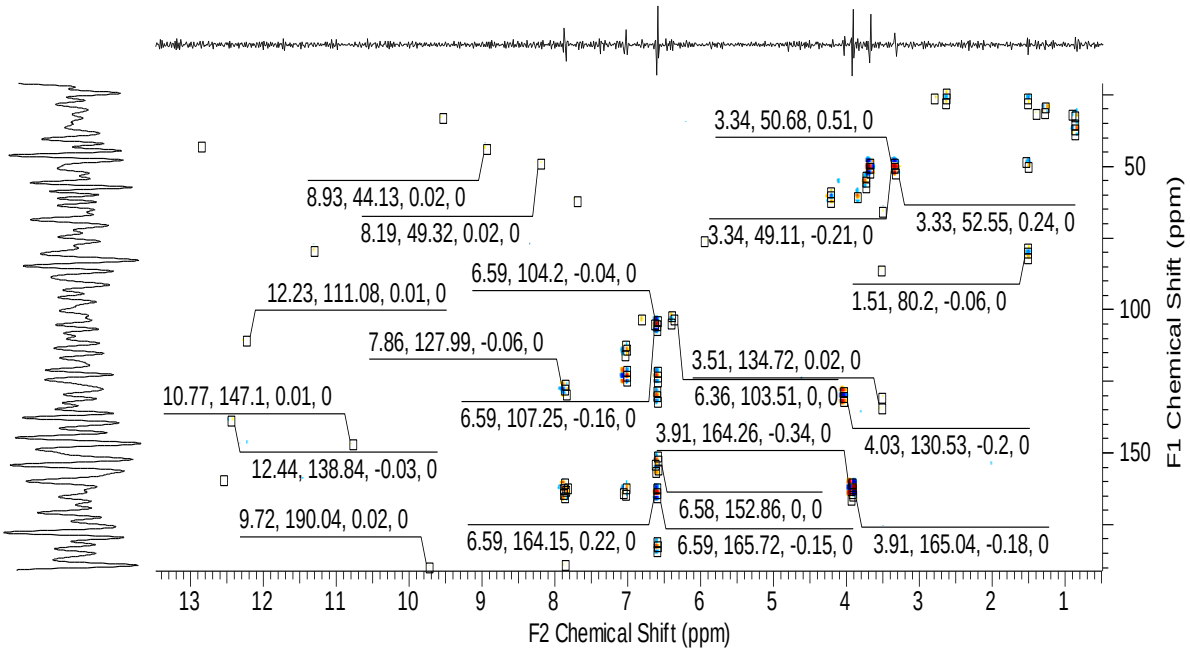


Сурет 20 – Пектолинаригениннің COSY-H-H спектрі

Топ-спектрлер жалпы COSY-H-H спектрді көрсетеді және төменгі спектр протондарды көрсететін ұлғайтылған аймақ болып табылады, олар өзара біріккен, үзік қызыл сызықпен белгіленген.

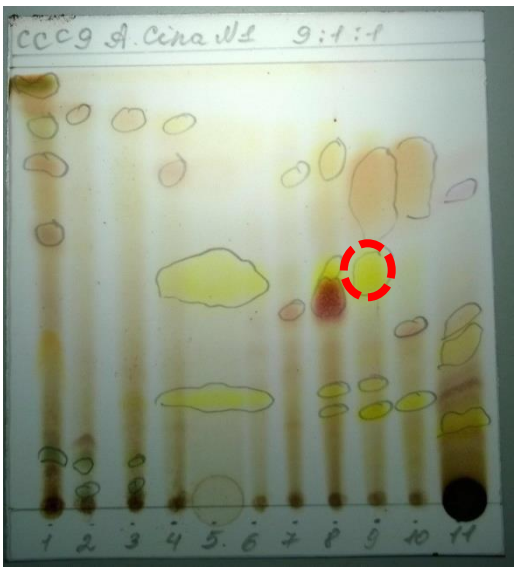


Сурет 21 – Пектолинаригениннің HSQC спектрі

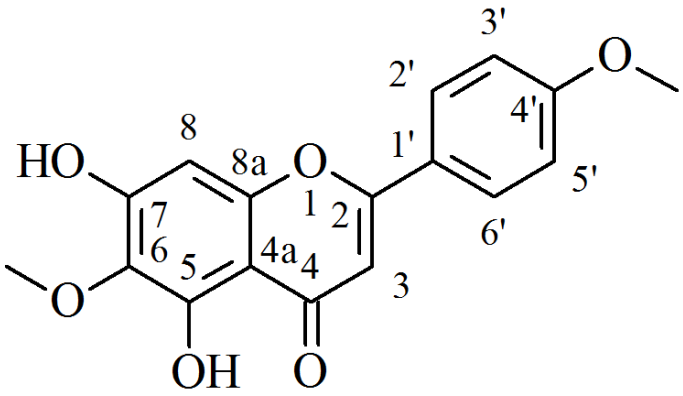


Сурет 22 – Пектолинаригениннің HMBC спектрі

23-ші суретте ЖЖКАХ фракциялы пластинаның ТСХ (жұқа қабатты хроматография) көрсетеді, флавоноидтар тобының бейнесі бөлектеп қызылмен қоршалған көрсетілген (пектолинаригенин).



Сурет 23 – Қарсы ағымды хроматографиядан фракция болып бөлінген қызылмен оқшауланған пектолинаригениннің ЖҚХ пластинасы



Сурет 24 – Пектолинаригениннің нөмірленген құрылымы

24-ші суретте гексанмен экстрактыдан бөліп алынған флавоноидтардың құрылымы көрсетілген. Бұл қосылыс ЯМР мәліметтерін пайдаланып және әдеби деректермен салыстыра отырып [159, 162] анықталды. 19-шы кесте салыстыруға құрылған және біздің спектрлеріміздегі протондар мен көміртек атомдарының болжамды резонансы туралы ақпарат береді әрі бұл флавоноидты пектолинаригенин ретінде тануға көмектесті.

Кесте 19 – Пектолинаригениннің ^{1}H және ^{13}C ЯМР мәліметтері (400MHz ^{1}H ЯМР және 125MHz ^{13}C ЯМР, $CDCl_3$)

Алынған мәліметтер			Hase және т.б. 1995		Segueni және т.б. 2013	
Жағдайы	δ_C, мульт.	δ_H, (J in Hz)	δ_C, мульт.	δ_H, (J in Hz)	δ_C, мульт.	δ_H, (J in Hz)
1	2	3	4	5	6	7
2	164.21		163		163.3	
3	103.66	6.61, s	102.8	6.86, s	103.9	6.83

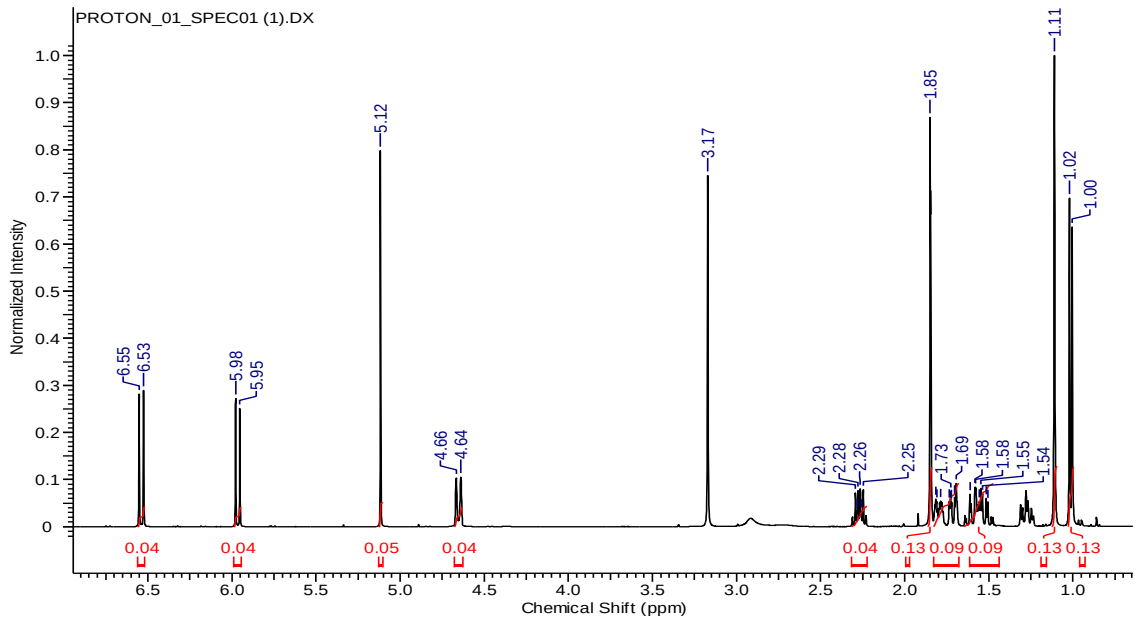
19 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
4	182.98		181.3		182.6	
4a	105.6		103.9		104.1	
5-OH	153.2	13.05, s	153.4	13.00, s	152.15	13.01
6	130.62		131.2		131.29	
7-OH	155.46		157		152.3	10.67
8	93.64	6.59, s	94	6.63, s	94.25	6.59
8a	152.33		152.1		151.9	
1’	123.52		122.7		123.7	
4'	162.61		162		160.93	
2’/ 6'	128.09	7.86, d	127.9	8.03, d	128.75	8
3’/ 5'	114.5	7.03, d	114.3	7.12, d	114.1	7.08
MeO-4’	55.56	3.91, s	55.3	3.77, s	55.8	3.75
MeO-6	60.87	4.03, s	59.6	3.86, s	60.4	3.87

Пектолинаригенин жаңа зат болмаса да, бұрынғы зерттеулердің ешқайсысы дәрмене жусанынан пектолинаригенин туралы хабарламаған, сондықтан бұл осы түрдегі флавоноидтың алғаш рет мәлімделуі. 19-шы кестеде бұрынғы зерттеулермен салыстыру үшін ^{1}H және ^{13}C мәндері бар пектолинаригенин үшін ЯМР мәліметтері (400 МГц, $CDCl_3$ дейтерийленген хлороформ) келтірілген [159, 162]. Ряховская және Сапко [163] мәлімдегендей, гидрокси туындылар, гиспидулин, дәрмене жусанынан алдын ала бөліп алынған.

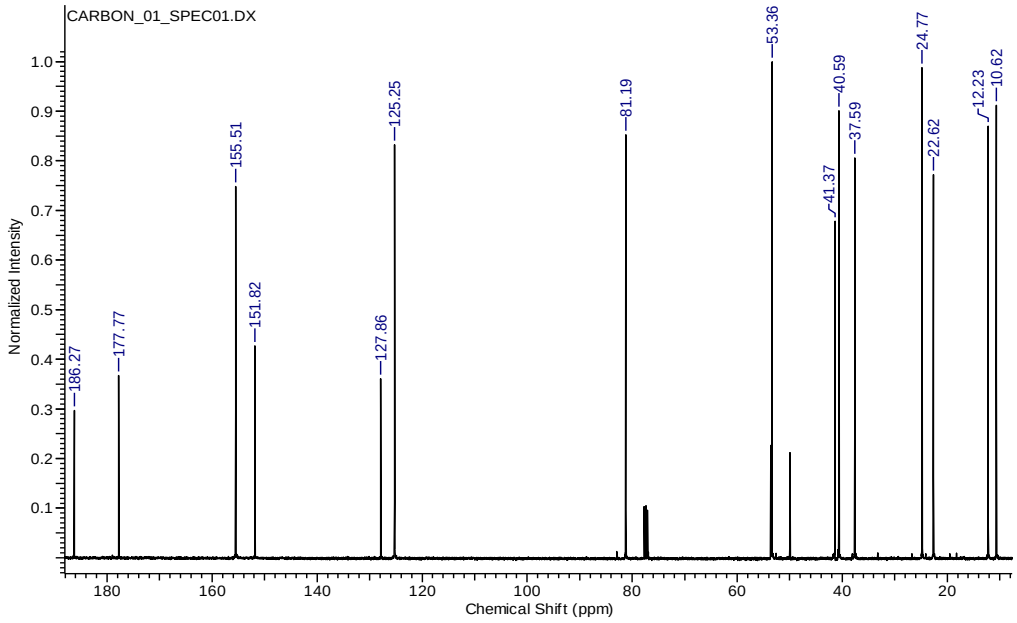
Бұл зерттеуде гиспидулинді оқшаулауға қол жеткізілмесе де, ЖҚХ пластинаның 23-ші суретіне сәйкес өсімдікте оның бар болуы ықтимал. Бұл пластинада анық екі сары жолақ болуы, әдетте, флавоноидтардың бар екенін көрсетеді.

α-сантонинді алу. Протондық ЯМР спектрлер (Сурет 25) химиялық құрылымда бар протондарды идентификациялауға пайдаланылады (Сурет 33). 25-ші суретте 6 нағыз протондар және сантонинді, дейтерийленген метанолды еріту үшін пайдаланылатын еріткіштің 3.17 промилле шыңы бар екенін көрсетеді. Сантонин үшін протондық ЯМР спектрінде көрсетілгендей, 3 майка, 4 3 дублет және мультиплет бар. Ең төмен интеграция мәні 25-суретте шыңдардың астында бейнеленеді, 0,04 промилле құрайды, ол жоғарыдағы шыңдар көміртектің бір Протон қабатына (ч) тең екенін, және 0,09 промилле және 0,13 промилле интеграция мәні сәйкесінше көміртек қабатымен екі протон (CH2) және көміртек қабатымен үш протон (CH3) екенін білдіреді. Осылайша, бұл 5 ч 2 3 CH2 және CH3 бар екенін растайды.



Сурет 25 – α-сантониннің протондық ЯМР спектрі (400 MHz, дейтерийленген хлороформ)

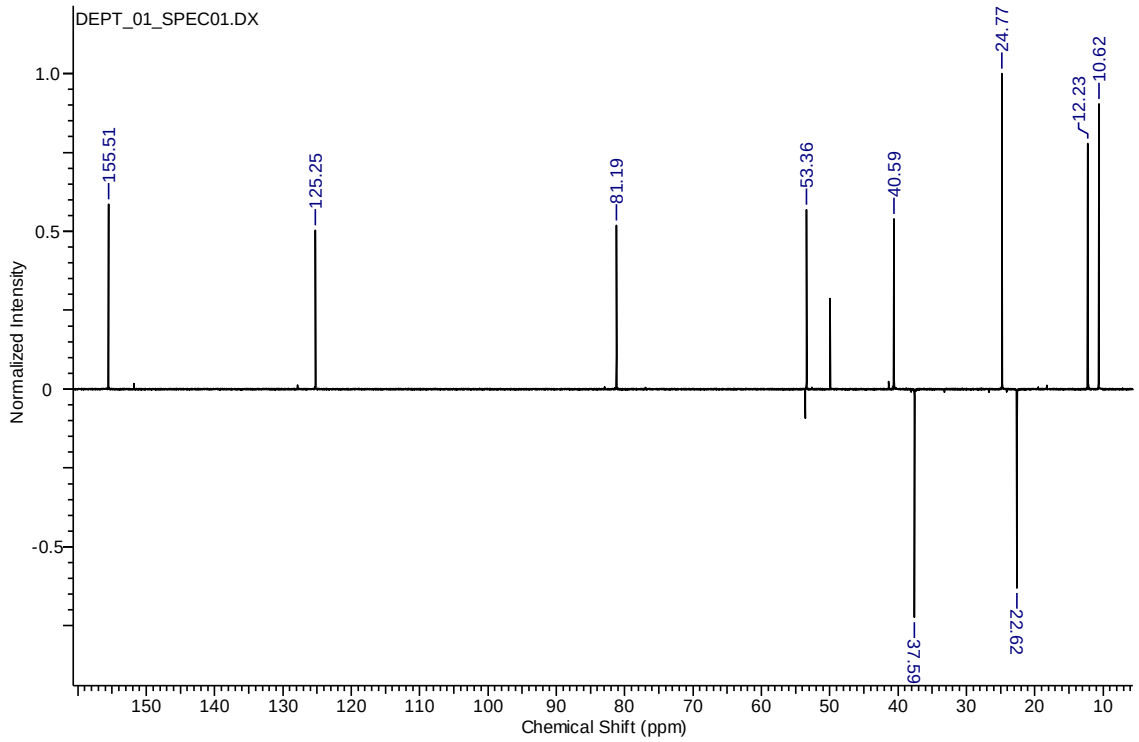
^{13}C ЯМР спектрі (Сурет 26), жалпы алғанда 15 шыңды көрсетеді, бұл жалпы алғанда осы қосылыста бар көміртектің 15 атомын білдіреді. (150-200 промилле) арасында 4 шың, (100-150ppm) арасында 4 шың, және (миллионға 0-50 бөлік) диапазонында 7 шың бар. Департамент 135 (37-сурет) ch және CH3s жазықтық бетінде және CH2s жазықтықтан төмен екенін көрсетеді. Жазықтық бетінде 9 сызық және жазықтықтан төмен 2 жол бар, сондықтан осы спектр мәліметтері бойынша, 8 ч немесе CH3s және 2 CH2s бар. Көміртектің төрттік атомдары бұл спектрде бейнеленбейді.



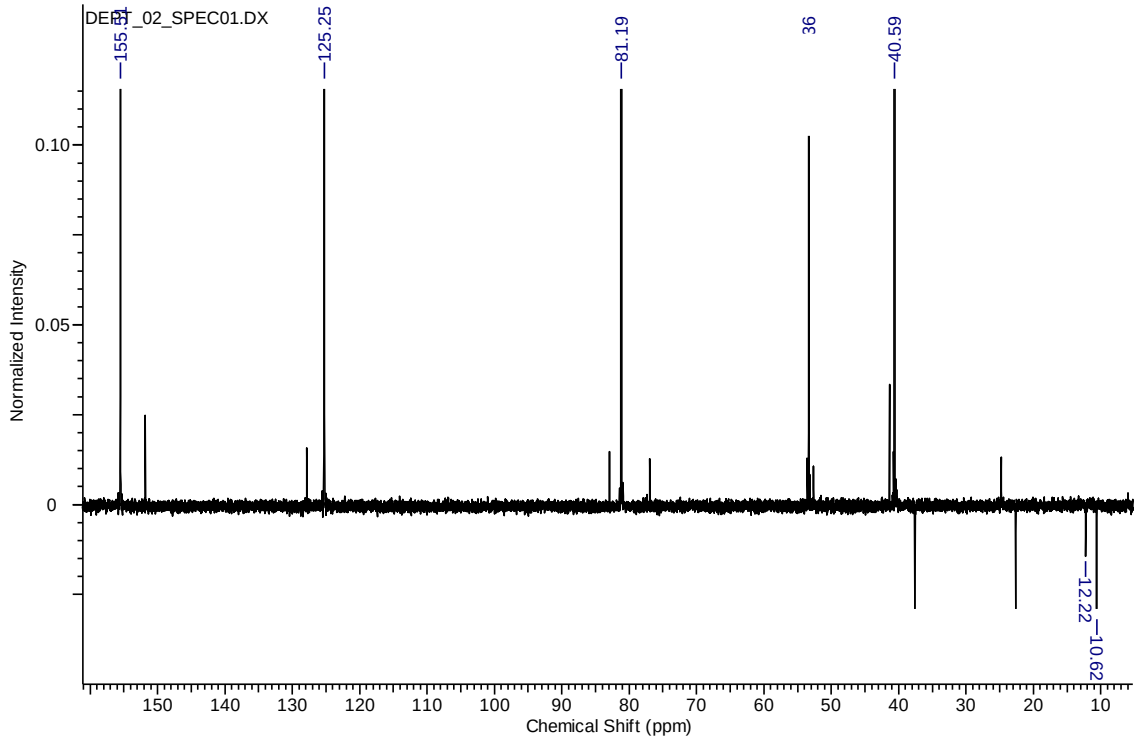
Сурет 26 – α-сантониннің көміртек 13 ЯМР спектрі (125 MHz, дейтерийленген хлороформ)

Әрі қарай, DEPT 90 спектрде (Сурет 28) жазықтықтан жоғары 5 жол бар, бұл қоспада 5 ЧС бар деп болжанады. 135 спектр бөлімінде ch немесе CH3 ретінде пайда болатынына қарамастан, 24.77 мәні бар көміртектер 90 DEPT бейнеленбейтініне назар аударсақ 25-ші суреттегі құрылымнан да, 3 CH3s бар, сондықтан, 24.77 промилле Ч3 болуы тиіс. Мұны дәлелдеу үшін, HMQC спектрінде кейінірек айтылады.

Сондықтан көміртек спектрлеріне қатысты, 2 CH3s, 2 CH2s және 5 ЧС бар екені анық. Көміртектің 13 спектрі болған сызықтардың кез келгені, бірақ DEPT 135 емес, көміртектің төрттік атомдары болып табылады, осылайша, көміртектің 5 нағыз төрттік атомдары бар. Бұл құрылымда (Сурет 35) көміртектің төрттік атомдары 5, Сгг 5, 2 CH2s және 3 CH3s бар.



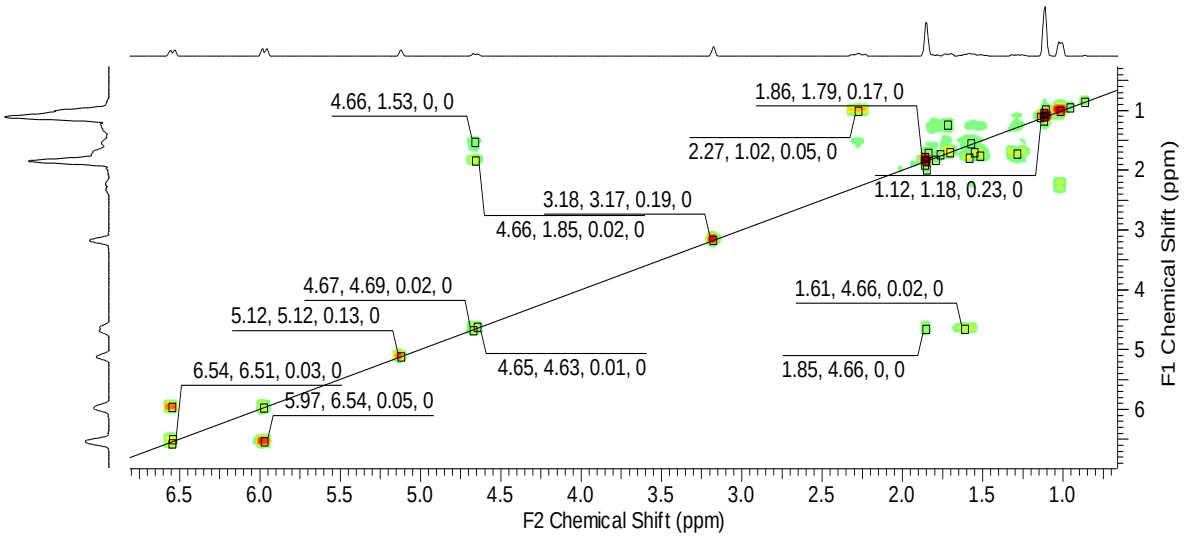
Сурет 27 – α-сантониннің DEPT 135 спектрі



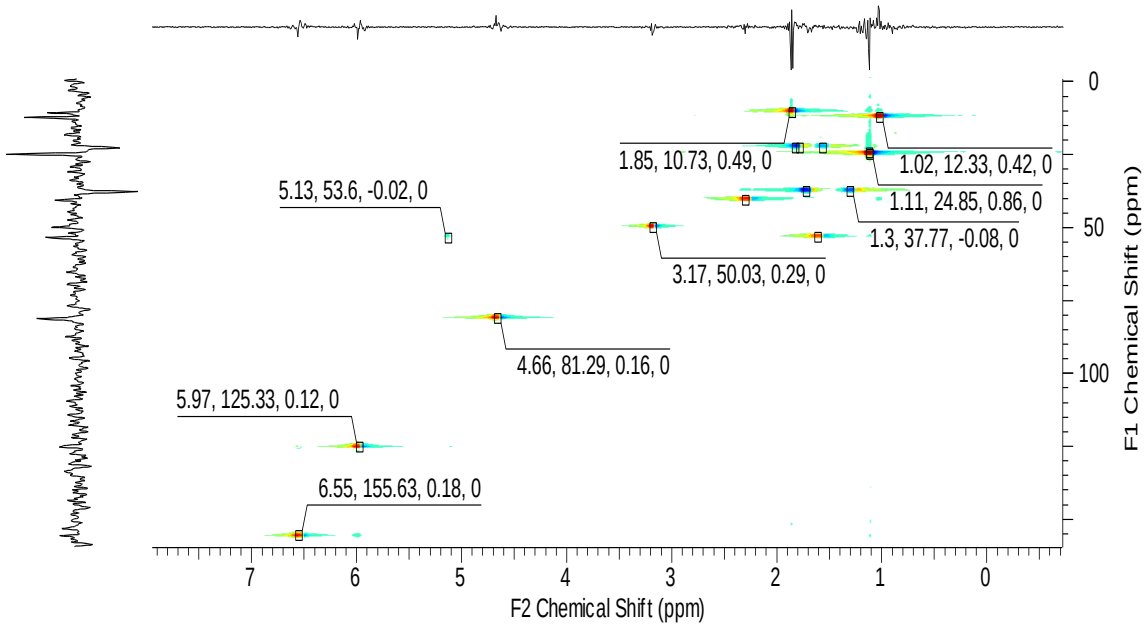
Сурет 28 – α-сантониннің DEPT 90 спектрі

28-ші суретте, корреляциялық спектроскопия -H-H спектрде протондар мен гетероядролық дара кванттық корреляция спектрі арасындағы байланыс көрінеді (Сурет 30), осы қоспадағы протонның және көміртектің тікелей өзара әрекеттесуін анықтау үшін пайдаланылды. Жоғарыда айтылғандай, 24.77 промилле көміртек, CH3 болуы әбден ықтимал және бұны HSQC көмегімен дәлелдеуге болады. Оны қызыл шеңберден көруге болады (Сурет 30), 24,85 промилле бойынша көміртек 1,11 промилледе Протонға біріккен. Протондық ЯМР-ден 1,11 промилледе 3 протон көміртекке (CH3) міндетті, осылайша 24.85 Ч3 болуы тиіс.

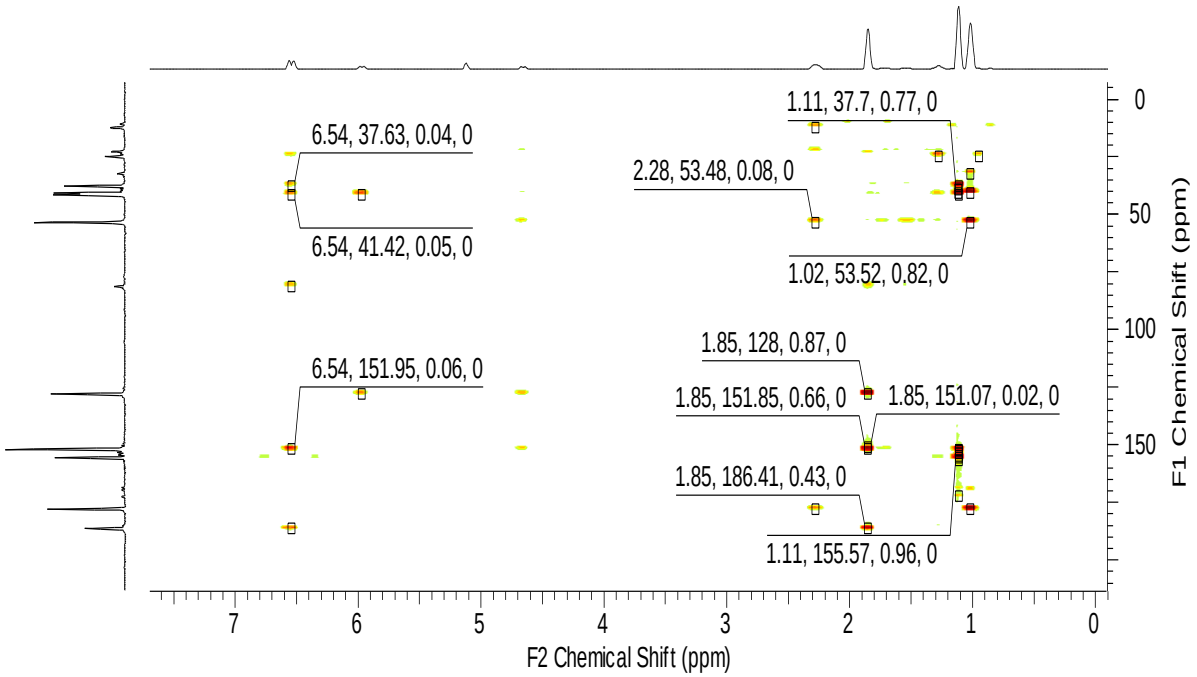
Шығарып тастау спектрі (Сурет 31) құрылымдағы көміртек атомдары мен протондардың бөлінуіне көмектесті, әсіресе ұқсас қасиеттері барларын, көміртек атомдары мен протондар негізінде бір-бірінен 2-3 облигация арақашықтықта жуық мөлшерде бөліп алу ретінде. Мұның мысалын 31-суретте қызылмен қоршалғаннан көруге болады, онда 1,85 промилледегі Протон (10,6 промилледегі бұрыш үшін кабальді) 128 ppm, 151.85 промилле және 186.41 м. д. (C-4, C-5 и C-3, сәйкесінше) бұрыштарға тікелей жақын орналасқан, бұл 15 күйінде көміртектің және протонның бөлінетінін айғақтайды (Сурет 35).



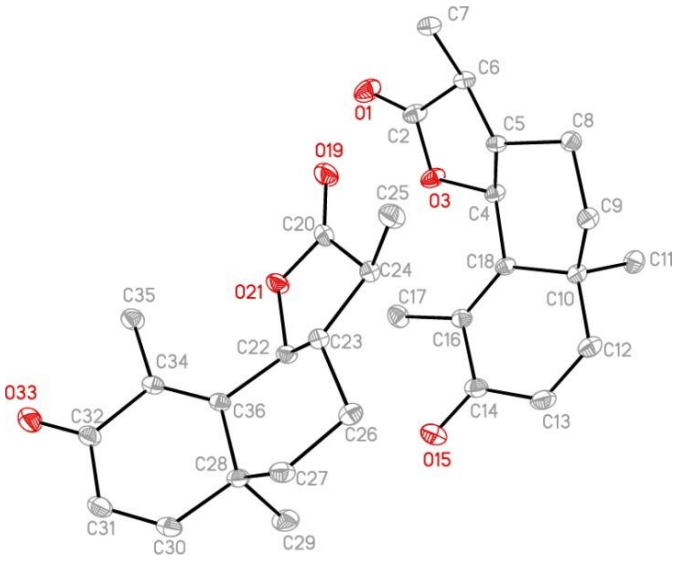
Сурет 29 – α-сантониннің -H-H корреляциялық спектроскопиясы



Сурет 30 – α-сантониннің гетероядролық дара кванттық корреляциялық спектрі



Сурет 31 – α-сантониннің гетероядролық көптеген байланыстарының корреляциялық спектроскопиясы



Сурет 32 – α-сантониннің рентгендік кристалдық құрылымы

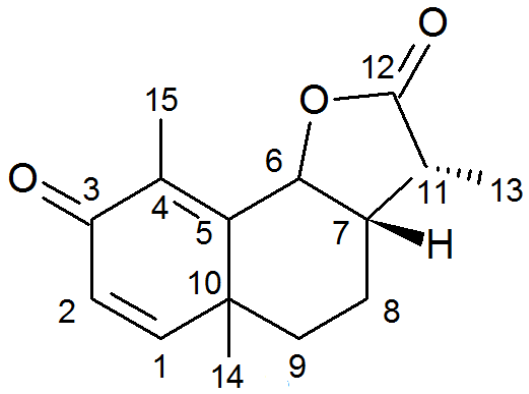
Кесте 20 – Сантониннің кристалды деректері мен құрылымын нақтылау көрінісі

Идентификациялық коды	Сантонин
1	2
Эмпирикалық формуласы	$C_{15}H_{18}O_3$
Молекулярлық массасы	246.29
Температура	100(2) K
Толқын ұзындығы	0.71073 Å

20 – кестенің жалғасы

1	2
Кристалды жүйесі	Орторомбиялық
Кеңістіктік тобы	$P2_12_12_1$
Ұяшық мөлшері	a = 6.9072(2) Å α= 90°.
	b = 10.5202(3) Å β= 90°.
	c = 34.5294(10) Å γ= 90°.
көлемі	2509.08(13) $Å^3$
Z	8
Тығыздығы	1.304 Mg/m^3
Жұту коэффициенті	0.090 mm^{-1}
F(000)	1056
Кристалл мөлшері	0.270 x 0.230 x 0.230 mm^3
Тэта диапазоны	2.024 to 30.596°.
Индекстер диапазоны	-9≤h≤9, -15≤k≤15, -49≤l≤49
Жиынтық	84198
Тәуелсіз шағылысу	7686 [R(int) = 0.0210]
Тета толықтығы = 25.242°	99.9 %
Максималды және минимлды беріліс қорабы	0.7461 және 0.7021
Соңғы индексы R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0282, wR2 = 0.0796
R индекс	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0805
Абсолюттік параметр құрылымы	-0.06(9)

33-ші суретте дихлорметан экстрактынан бөліп алынған кешеннің құрылымы көрсетілген. Бұл химиялық құрылым ЯМР мәліметтерін пайдалану және әдеби деректермен салыстыру (Кестеде 20) арқылы анықталды. Бұл Кестеде біздің ^{13}C ЯМР-де бар көміртектің жуық мөлшердегі резонанстық атомдары туралы ақпарат бар, ол құрылымды сантонин ретінде дәлелдеді. Одан кейінгі талдау сантониннің оқшауланған изоформаларын анықтау үшін рентген түсірілімінің кристалын пайдаланып жүргізілді.

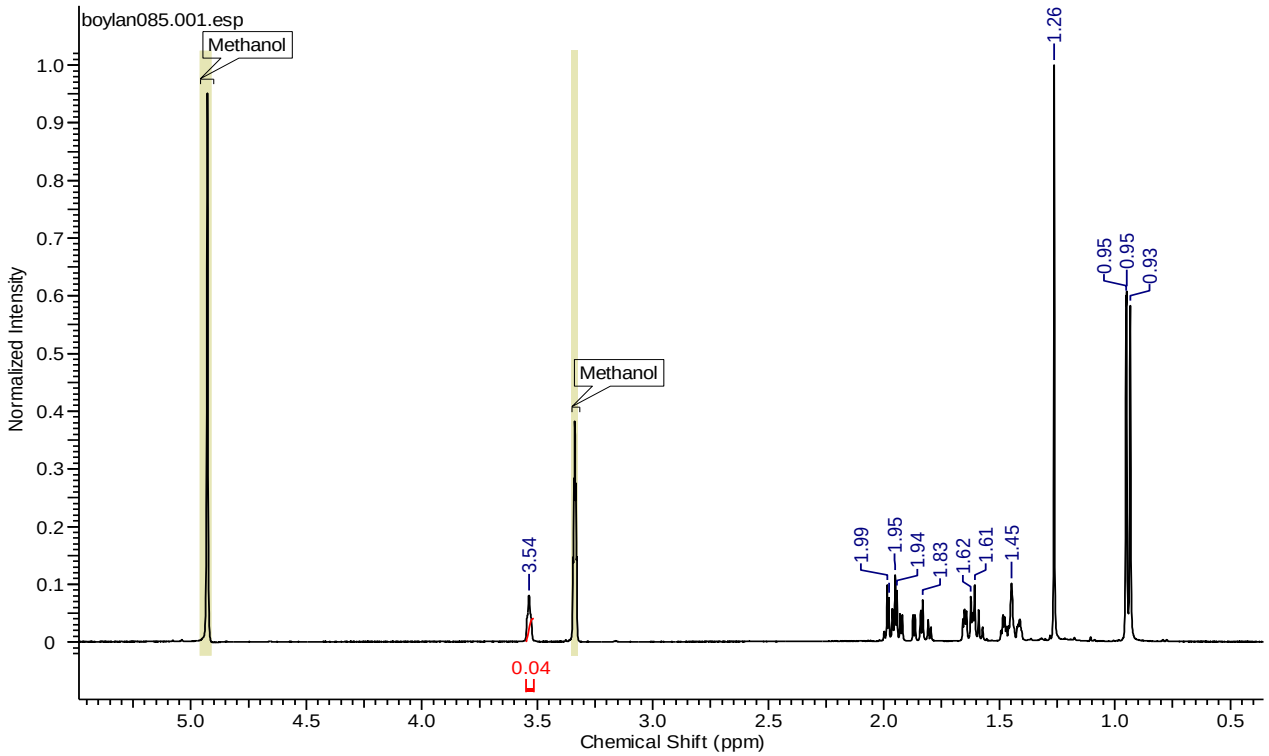


Сурет 33 – α-сантониннің қаңқасының нөмірленген құрылымы

Сантонин бұдан бұрын да дәрмене жусанынынан оқшауланып алынған, оның негізгі компоненті ретінде белгілі. Дегенмен, бұл сесквитерпеннің толық ^{1}H ЯМР спектрі туралы бұдан бұрын жарияланбаған. Сондықтан алынған мәліметтер салыстыру үшін (Кестеде 20) өте жақсы бағдар ретінде және осының толық анықталуын қамтамасыз етуге пайдаланылды.

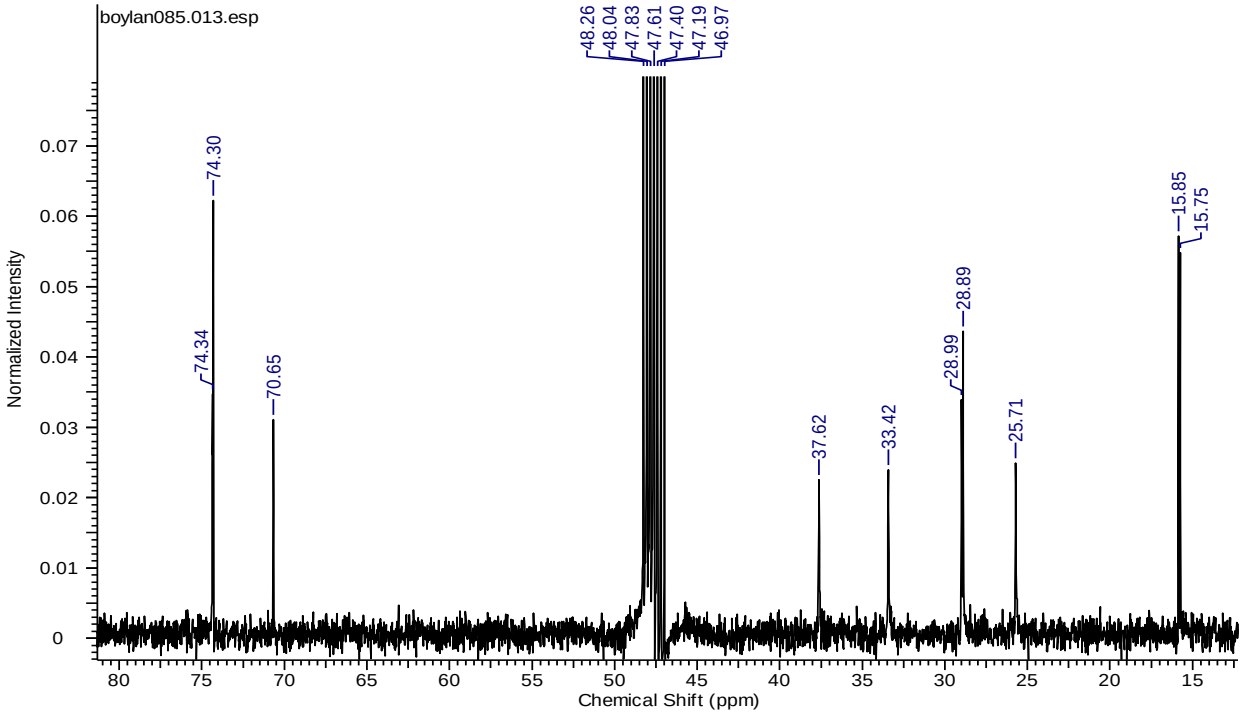
1,2,4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) алу

34-суретте протондық ЯМР спектр 1, 2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4-(1-метилэтил) көрсетілген және 7 төбесі берілген: 1 синглет, дублет 1, 4 үштіктер және 1 мультиплет.

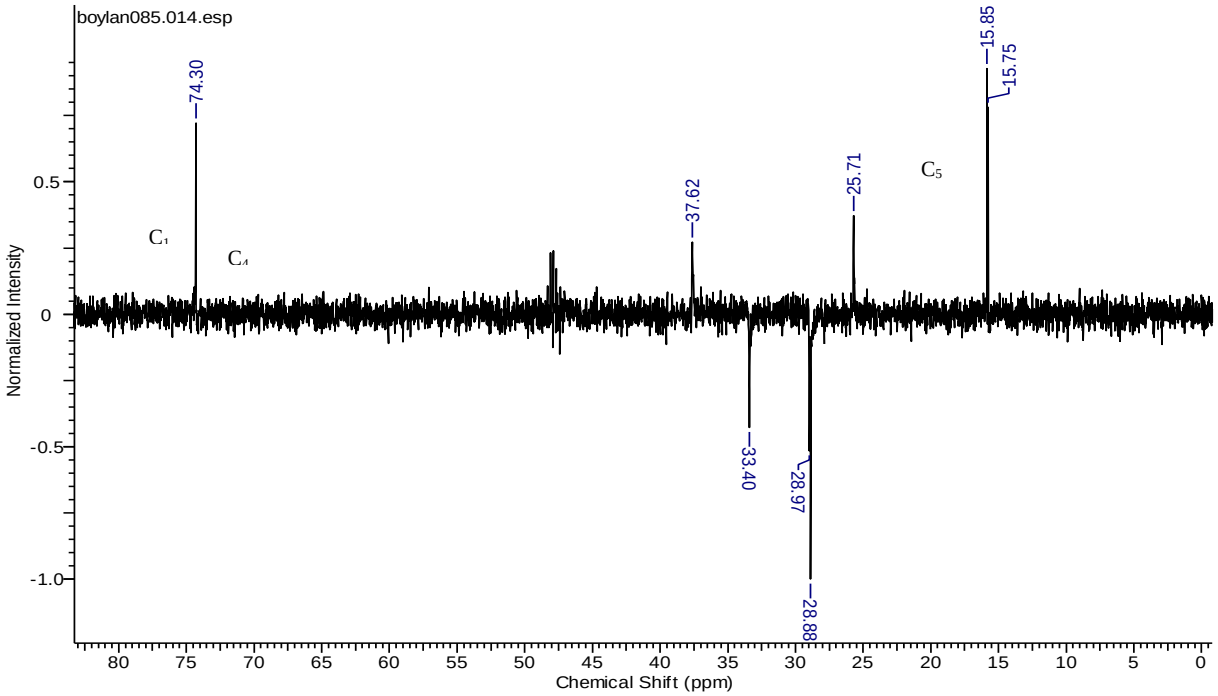


Сурет 34 – 1, 2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4-(1-метилэтил) ЯМР протоны (400 MHz, дейтерийленген хлороформ)

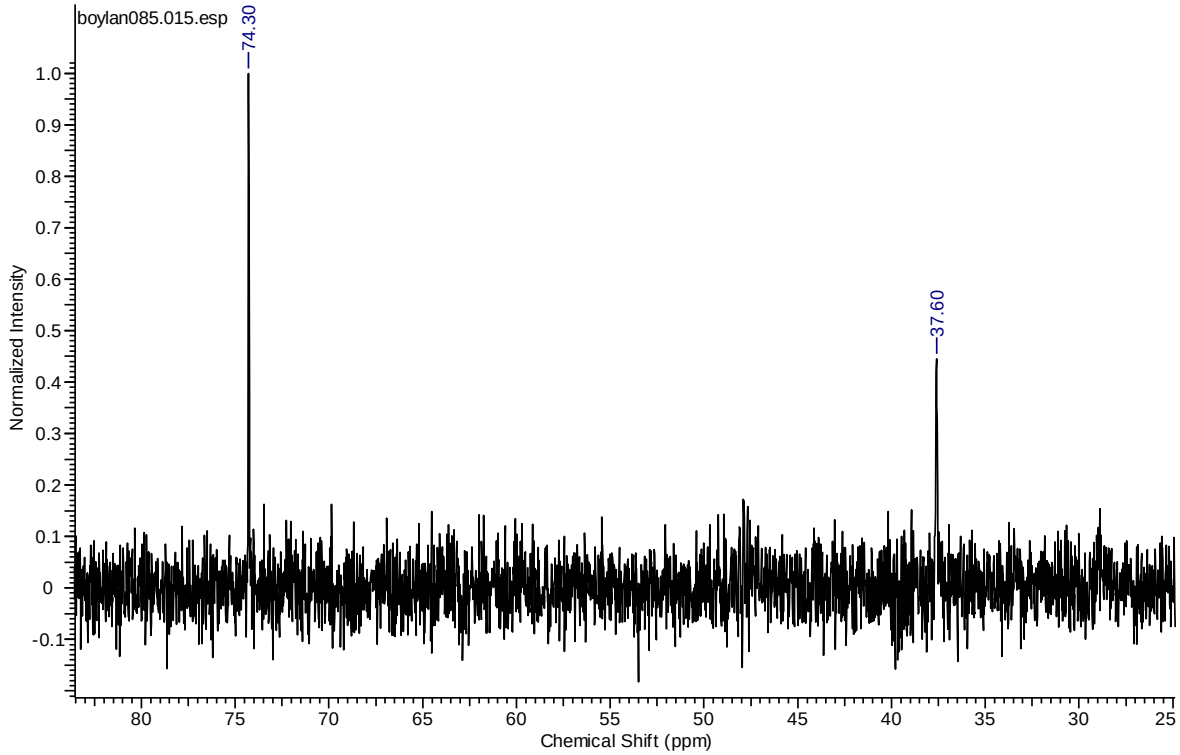
35-ші суретте жалпы алғанда 10 шың беретін ^{13}C ЯМР спектрі көрсетілген, яғни бұл құрылымда көміртектің 10 атомы бар екенін көрсетеді. 50-100 ppm және арасында 3 шың, миллионның 0-ден 50 бөлігіне дейін 7 шың бар. DEPT 135 (Сурет 36) жазықтықтан төмен үш шыңды көрсетеді, бұл 3 CH2 бар екенін айғақтайды, және жазықтықтан жоғары 5 төбе ХС немесе CH3 болуы мүмкін. 90 бөлім (Сурет 37) тек қана 2 ЧС бар екенін білдіретін 2 шыңды ғана көрсетеді. DEPT 135 болған шыңдар, бірақ DEPT 90 CH3s емес, сондықтан 3 CH3s бар. Бұл құрылымда көміртектің төрттік атомдарының қалған 2 төбелерін қалдырады. Осылайша, қорыта келгенде, 2 Су, 2 ЧС, 3 CH2s және 3 CH3s бар.



Сурет 35 – 1,2,4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) ^{13}C ЯМР спектрі



Сурет 36 – 1,2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) DEPT 135 спектрі

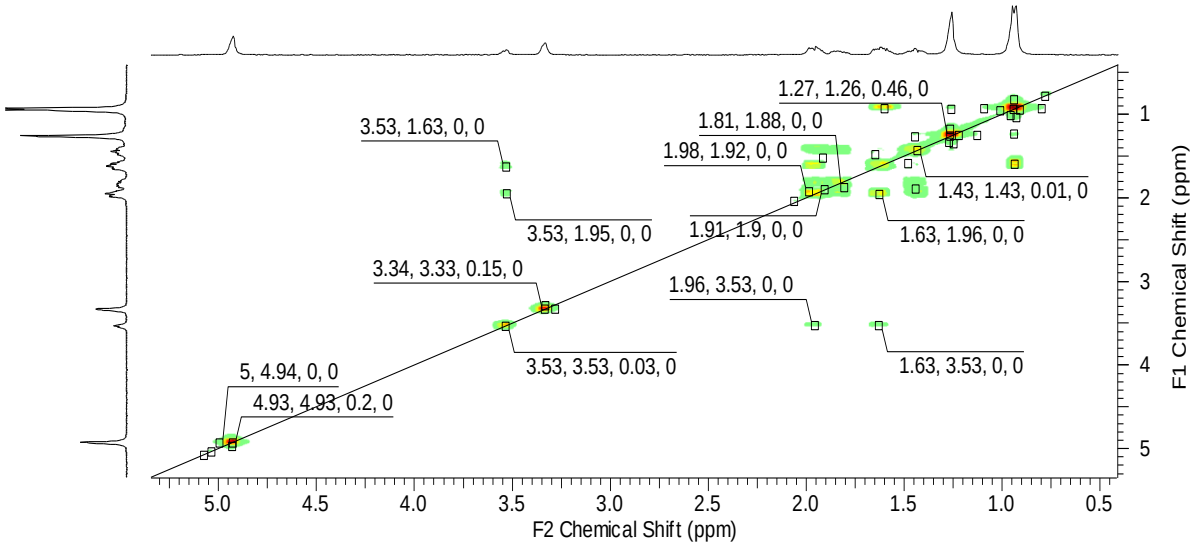


Сурет 37 – 1, 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) DEPT 90 спектрі

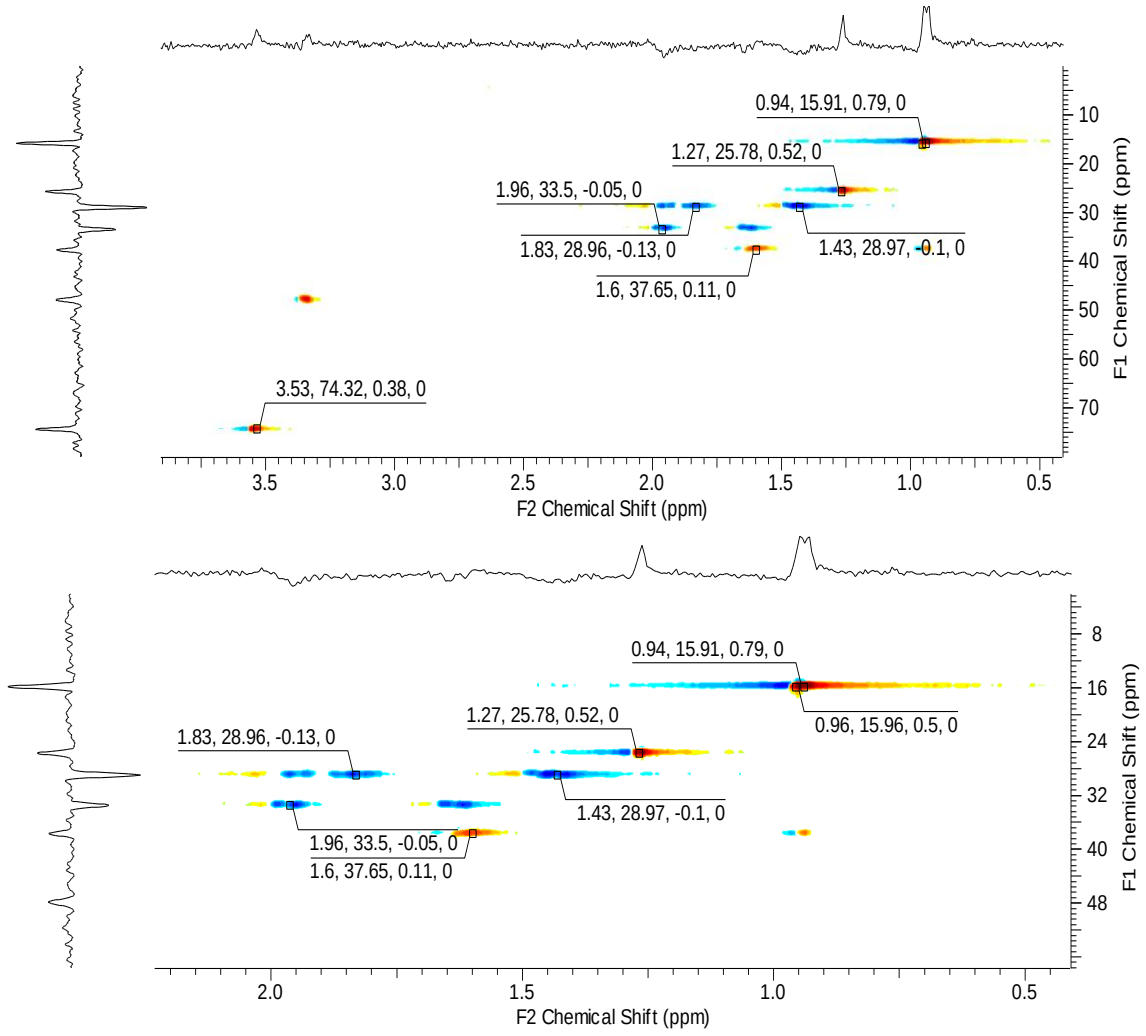
Көміртекке сәйкес келетін протондарды тиісті түрде белгілеп, қолайлы-ч-Ч, HMQC және бұл құрылымға қосылмағандар зерттелді.

Қолайлы-ч-з спектр (Сурет 38) көмектеспеді, ал HSQC-де (Сурет 39) және өзгешелері (Сурет 40) көміртек атомдары мен протондар арасындағы өзара әрекеттесу туралы қосымша ақпарат алған жағдайда.

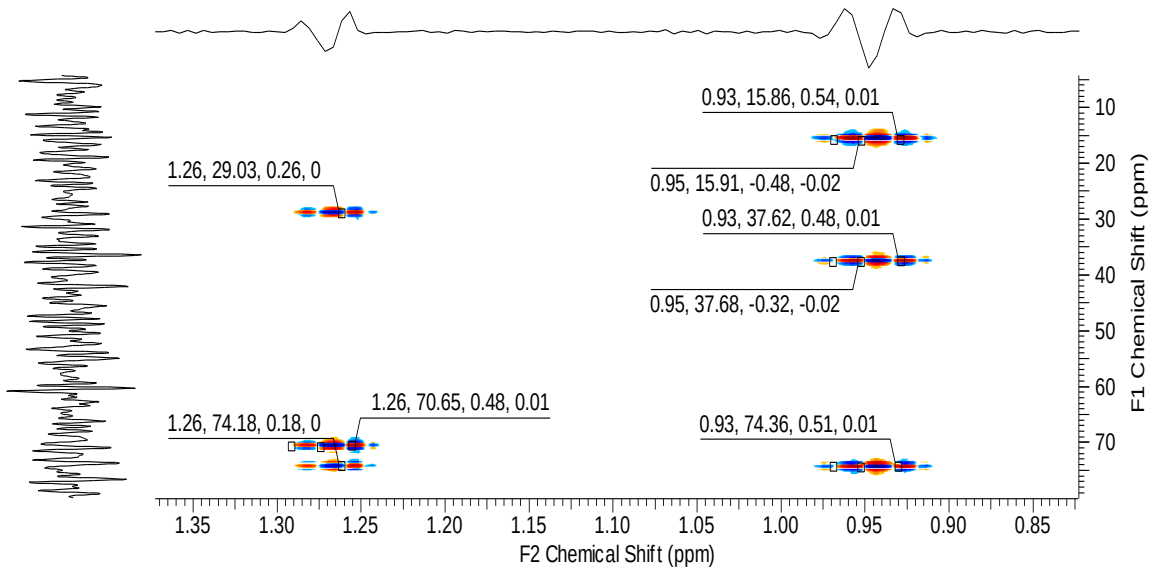
HSQC спектрде (Сурет 39) құрылымдағы көміртек атомдары мен протондарды бөлу көмектесті, Протонның байланысқанын көрсетті, 15.91 және 15.96 ppm көміртек атомдары (тиісінше 15,75 мг және 15,85 мг бұрыштарына сәйкес), протондық ЯМР-де шамамен 0.94 промилле болатын бірдей шыңға ие екені жақсы көрінеді. Мұның себебі, пектолиларигениннің, екі метильдік топтардың осындай құрылымдары 8 күйінде тең (Сурет 42). Өзгешеліктерде спектрлер көрсеткендей, бұрыштар бір-біріне тікелей жақын орналасқан, ол түптеп келгенде, осы қосылыстың 1, 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) құрылымын дәлелдеуге көмектесті.



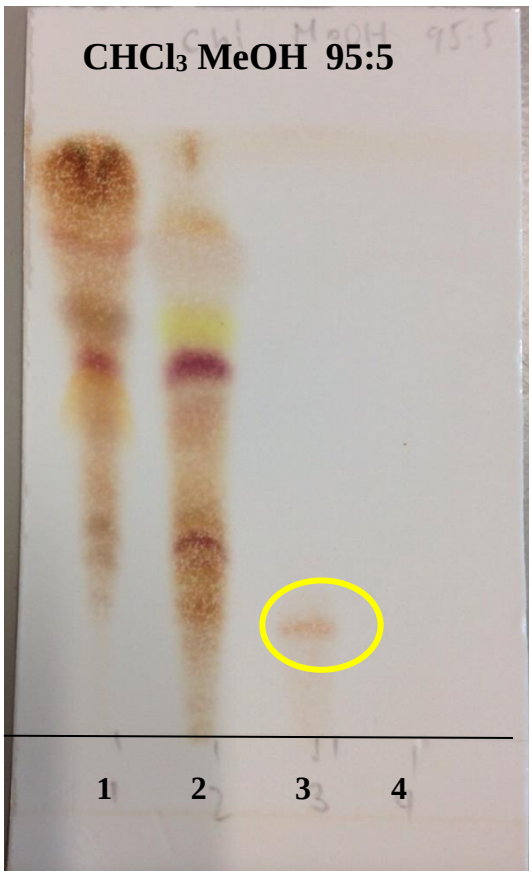
.Сурет 38 –1, 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) COSY-H-H спектрі



Сурет 39 –1, 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) HSQC спектрі

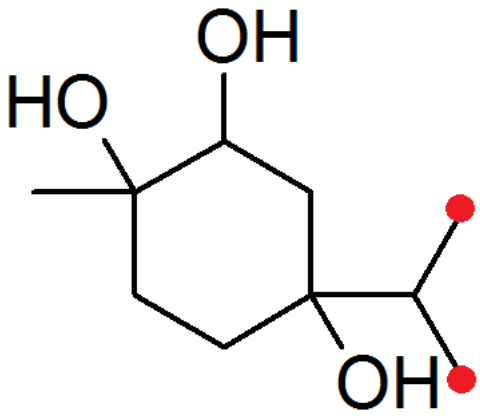


Сурет 40 – 1, 2, 4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) HMBC спектрі

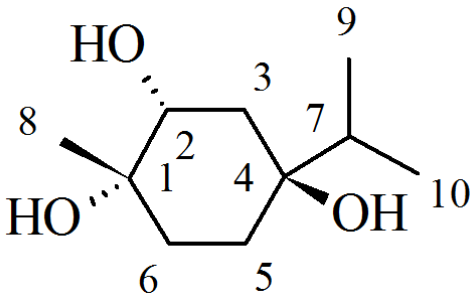


1 = гексан экстракты, 2 = дихлорметан экстракт, 3 = этилацетат экстракт, 4 = бутанол экстракты, (жылжымалы фаза хлороформ:метанол 95:5)

Сурет 41 – Сарымен қоршалған этилацетаттан бөлінген таза монотерпеннің дара жолағын көрсететін ЖҚХ пластина



Сурет 42 – 1, 2, 4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) құрылымы



Сурет 43 – 1, 2, 4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил), нөмірленген құрылымы

43-суретте этилацетат экстрактынан бөліп алынған қосылыстың құрылымын көрсетеді, шын мәнінде, бұл этилацетат экстрактындағы жалғыз қосылыс болды (41-сурет). Бұл химиялық құрылым ЯМР мәліметтерін пайдалану және ығысулар ЯМР әдебиетімен салыстыру арқылы (кесте 21) анықталды. Бұл кестеде біздің ^{13}C ЯМР спектрдегі бар көміртек атомдарының сметалық резонансы туралы ақпарат берілген, сол себептен үлесін, 1,2,4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) ретінде растауға ммүкіндік береді.

Кесте 21 – 1,2,4-Циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) (400MHz ^{1}H ЯМР және 125MHz ^{13}C ЯМР, $CDCl_3$) ЯМР салыстырмалы деректер

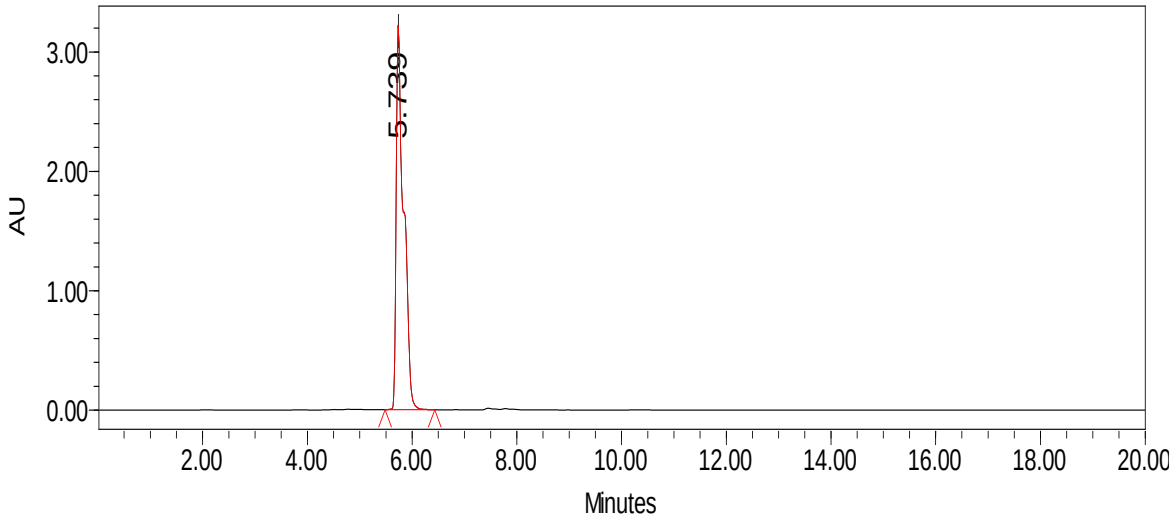
	Алынған деректер		Әдебиеттегі мағлұматтар	
Жағдайы	δ_C, mult.	δ_H, (J in Hz)	δ_C, mult.	δ_H, (J in Hz)
1	2	3	4	5
61-OH	74.34		73.9	
2-OH	74.3	3.54, s	74.6	3.5
3	33.4	1.96, t	33.8	1.85,1.58
4-OH	70.65		70.4	

21 – кестенің жалғасы

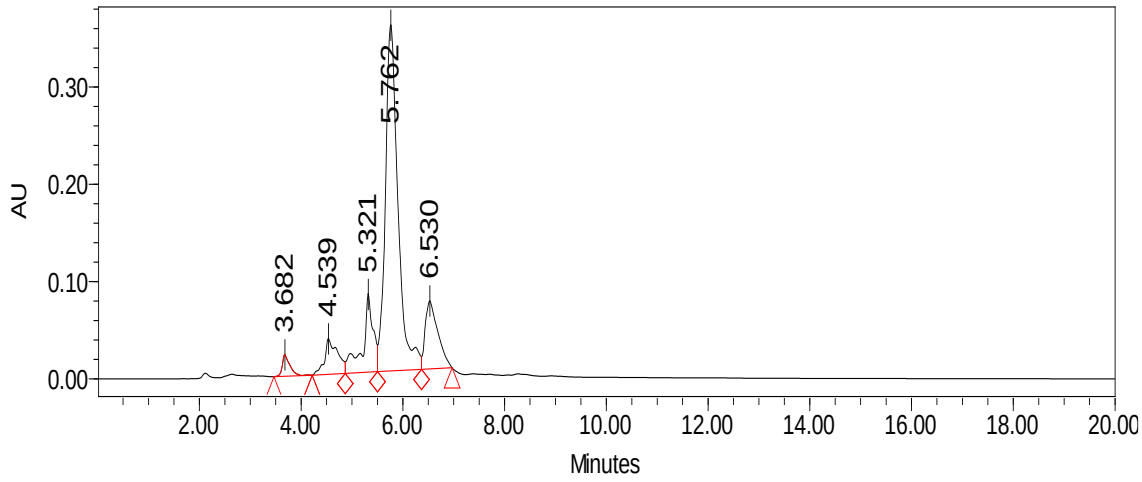
1	2	3	4	5
5	28.88	1.83, t	29.3	1.31
6	28.97	1.45, t	29.3	1.51, 1.41
7-Me	25.71	1.26, s	27.1	1.25
8	37.6	1.62, t	38.4	1.94
9-Me	15.75	0.94, t	16.6	0.79
10-Me	15.85	0.94, t	16.6	0.79

Бұл алғаш рет, 1, 2, 4-Циклогексантриолдың (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) жеке бөлініп алынуы. Осы қосылыстың ^{13}C және ^{1}H туралы бір ғана құжатан ақпарат алынды, сондықтан да мәліметтер [158] алынып, 21-ші кестеде көрсетілді, осы зерттеуде алынған ЯМР мәліметтер сәйкес көміртек атомдары бар протондарды белгілеу үшін пайдаланылды [160, 161].

ЖЭСХ (Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография) талдауы. ЖЭСХ әдісімен сантонинді талдау үшін [164, 165] интерпретациялаған параметрлерді пайдаланып әзірленді. Стандарт ВЭЖХ-да С18 машинаның бағандарын пайдаланып шамамен 5-7 минут ұстап тұру уақытын көрсетіп жұмыс істейді (Сурет 44) және 45-суретте, CO_2-экстракттан бөлінген сантонин шамамен дәл сол уақытта 5-7 минутта шығатынын көрсетті.



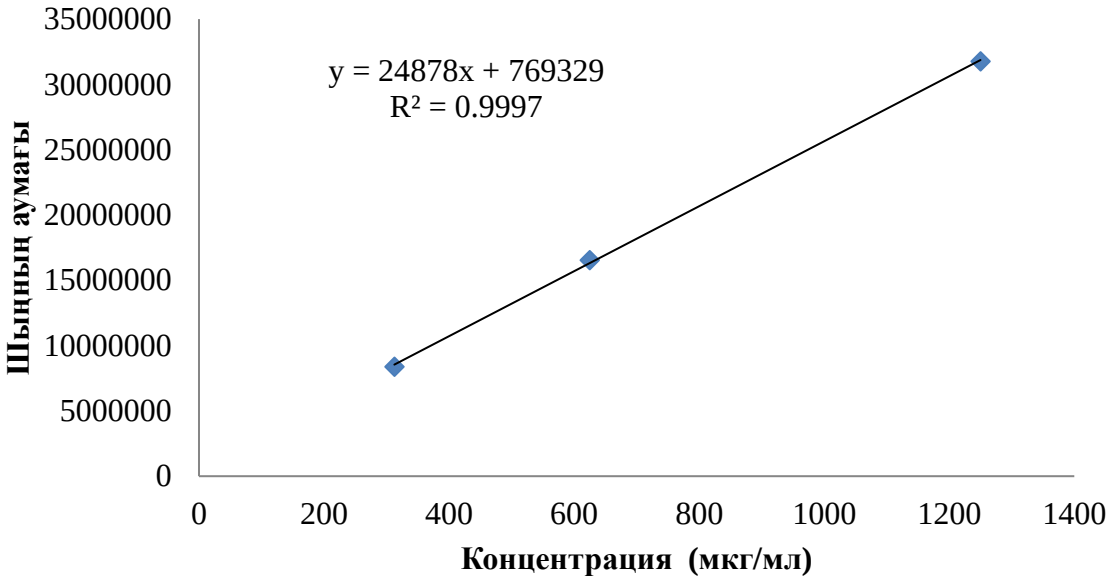
Сурет 44 – Дәрмене жусаны CO_2-экстракттан алынған сантониннің ЖЭСХ хроматограммасы



Сурет 45 – Дәрмене жусанының CO_2-экстракттың ЖЭСХ хроматограммасы

Бұл әдісті тексеру үшін, дәлдік пен мұқияттылық ескерілді.

Дәлдік. Калибрлеу қисығы (Сурет 46), қисық астындағы орташа ауданды пайдаланып (n=4) сантониннің үш концентрациясы (312,5, 625 және 1250 мкг/мл) алынды. Сызықтық теңдеу қисық астындағы ауданды теориялық есептеуге пайдаланылды, және бұл әдістің дәлдігін зерттеу үшін және сантонинге сандық баға беру үшін қисық астындағы нақты ауданмен салыстырылды (Кесте 28).

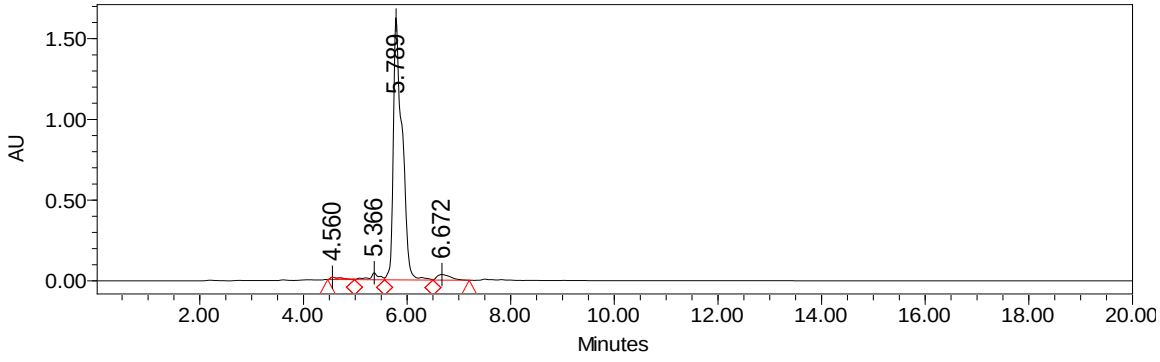


Сурет 46 – $R^2 = 0.99$ дәлдікпен сынау үшін пайдаланылатын үш концентрация сызығы

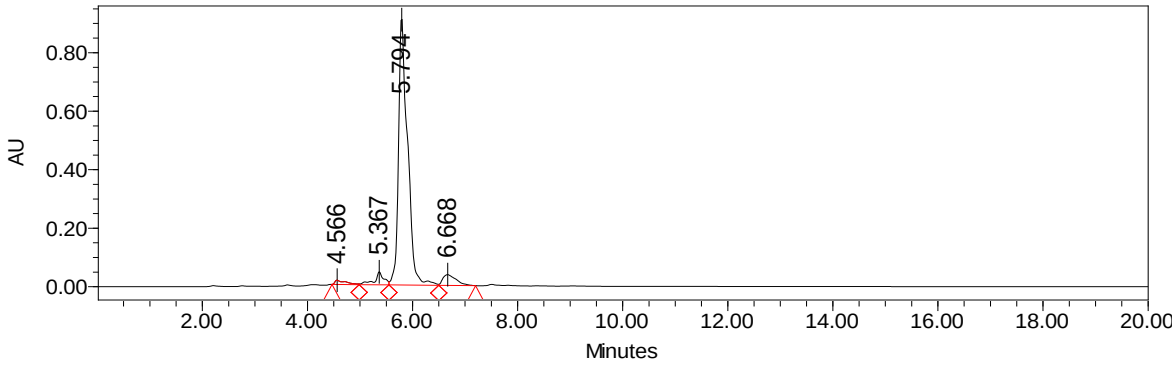
22-кестеде бұл әдістің дұрыстығын көрнекі түрде көрсетеді, осы әдісті пайдаланып, CO_2-экстракттан 95 %-дан және 80 %-дан астам хлороформнан сантонин алынды. 47-52 суреттер әртүрлі екі экстракт түрлерінен тұратын сантонинді көрсететін хроматографтарды бейнелейді, құрамында әртүрлі үш сантонин концентрациялары әрбір экстрактіге қосылған.

Кесте 22 – Дәлдік тест нәтижелері

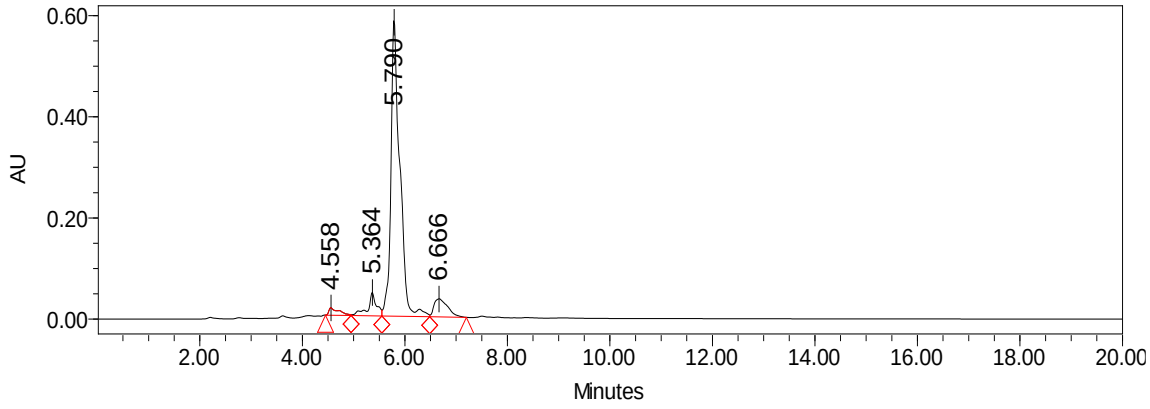
Сантониннің концентрациясы, (мкг/мл)	Нақты (алаңы)	Теориялық (алаңы)	Пайызы (%)
CO_2-экстракты			
1250	18997515.7	19002023	99.98
625	10924186.3	11386015	95.94
312.5	7061784.08	7300633	96.73
Хлороформ экстракты			
1250	13995363.65	17067171.5	82.00
625	8593971.9	9451163.5	90.93
312.5	5346506.263	5365781	99.64



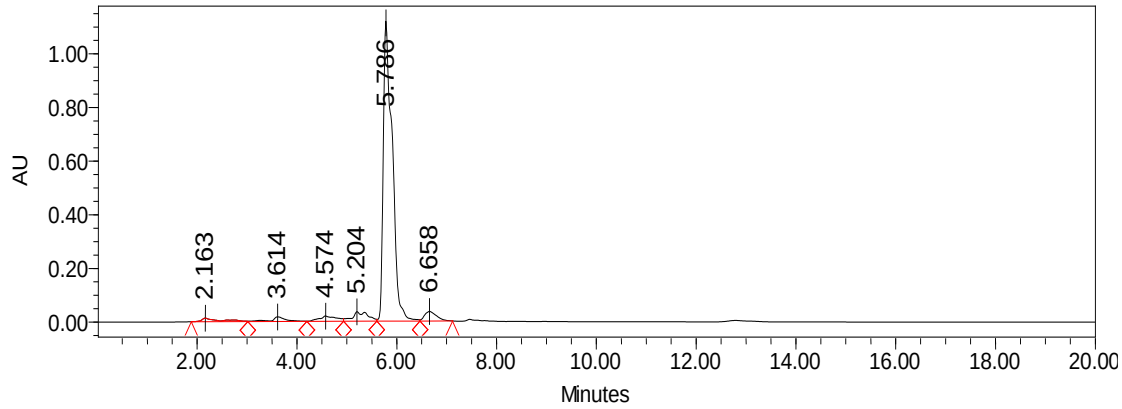
Сурет 47 – 1250 мкг/мл сантонинмен CO_2-экстракттың хроматограммасы



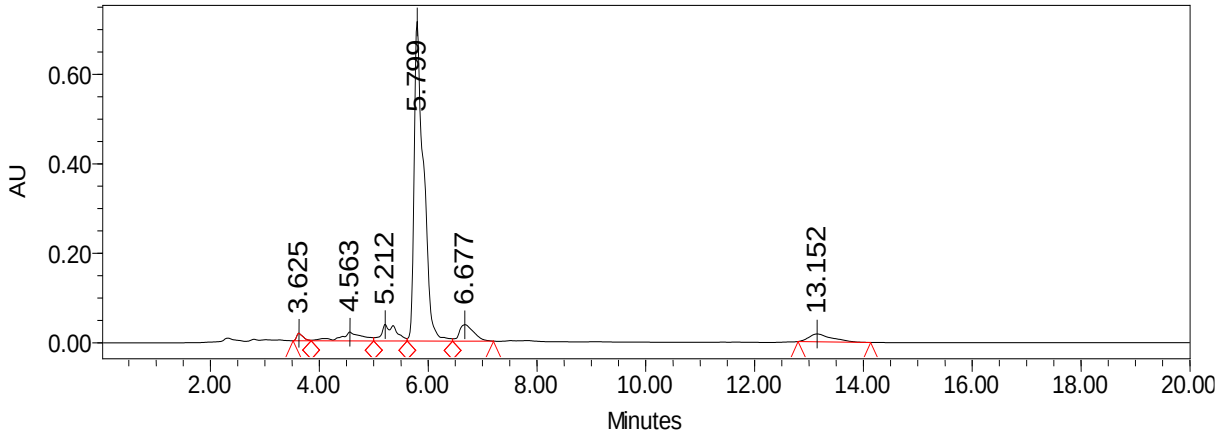
Сурет 48 – 625 мкг/мл сантонинмен CO_2-экстракттың хроматограммасы



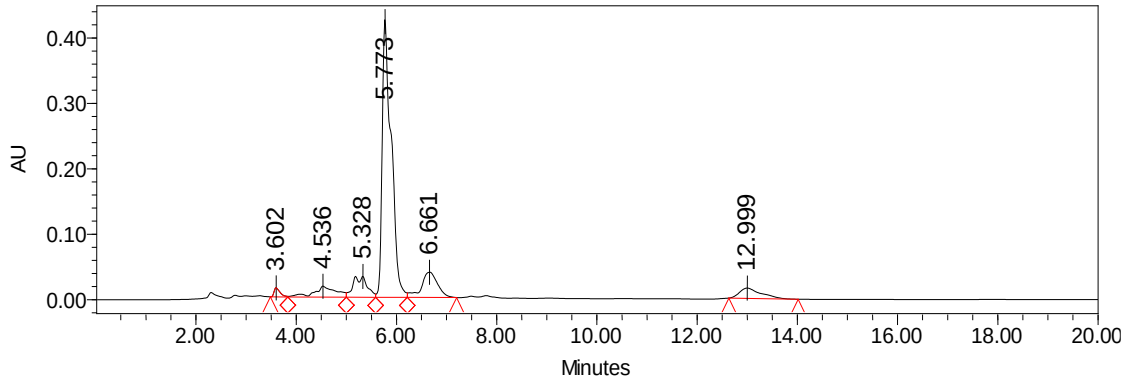
Сурет 49 – 312,5 мкг/мл сантонинмен CO_2-экстракттың хроматограммасы



Сурет 50 – 1250 мкг/мл сантонинмен хлороформдық экстракт хроматограммасы

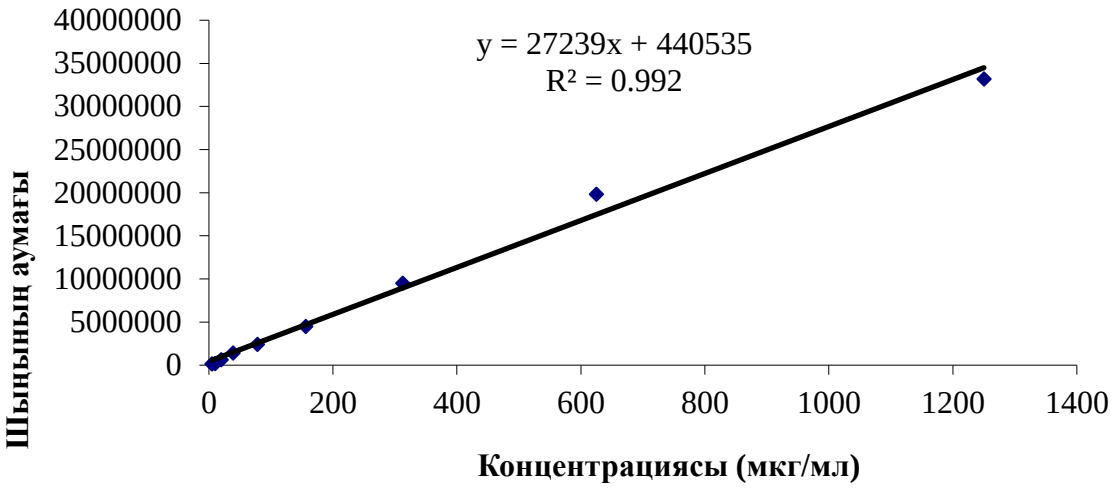


Сурет 51 – 625 мкг/мл сантонинмен хлороформдық экстракт хроматограммасы

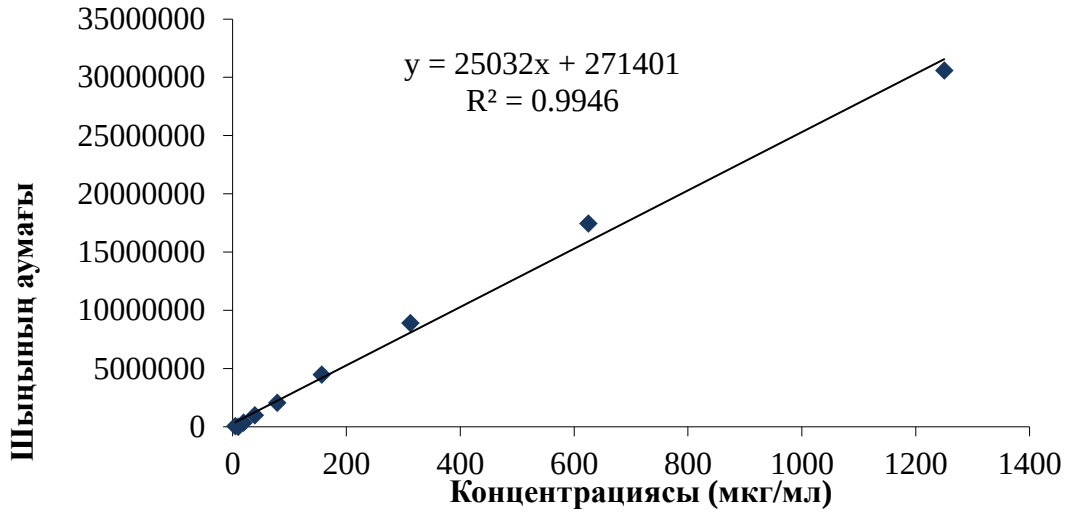


Сурет 52 – 312,5 мкг/мл сантонинмен хлороформдық экстракт хроматограммасы

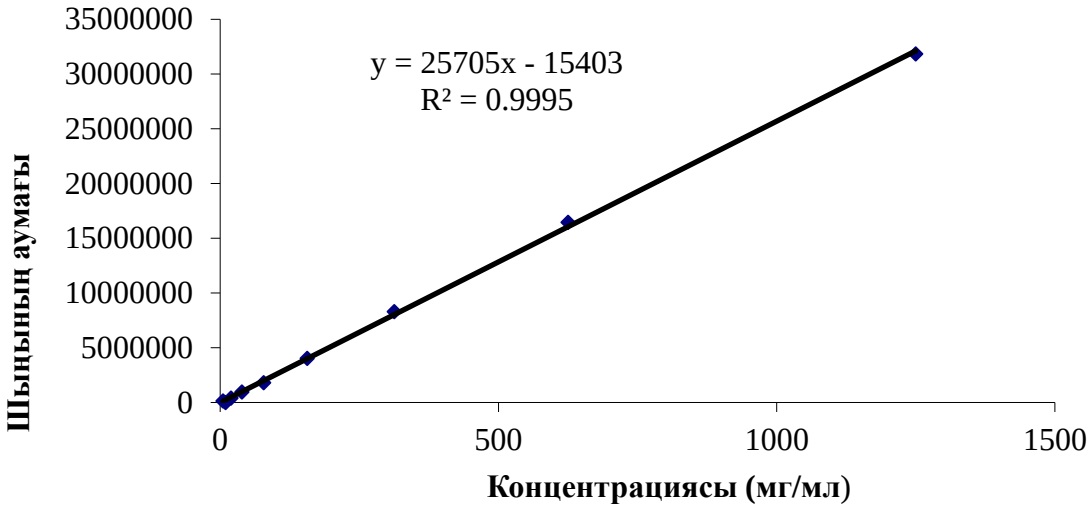
Дәлдігі. Цифрлар көрсеткендей, 53-56 калибрленетін қисықтар 9 әртүрлі концентрациялардағы сантонин үшін (1250 мкг/мл; 625 мкг/мл, 312,5 мкг/мл; 156,25 мкг/мл; 78,13 мкг/мл; 39,06 мкг/мл; 19,53 мкг/мл; 9,77 мкг/мл; 4,88 мкг/мл) төртеуден (n=4) төрт күнге реплицияланады. Барлық графиктерде, R^2 мәні 0,99-дан асып, нәтижелердің маңызды болғанын көрсетеді.



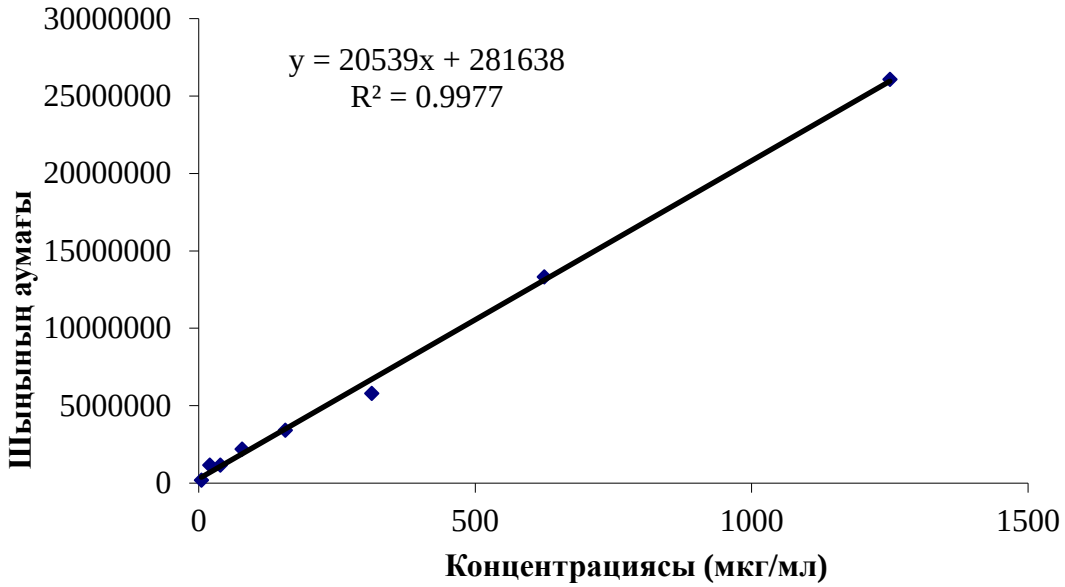
Сурет 53 – Бірінші күн сантонин ЖЭСХ-да



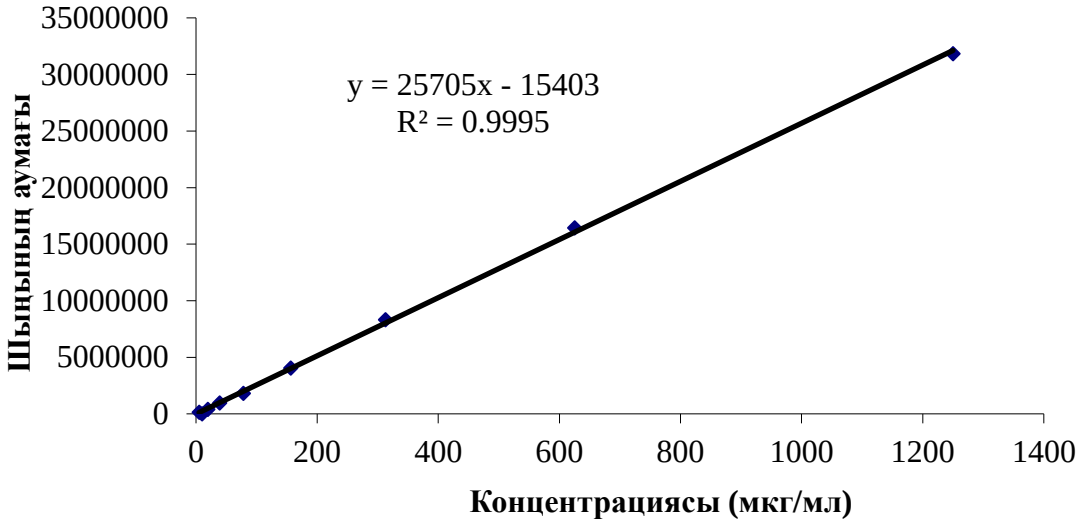
Сурет 54 – Екінші күн сантонин ЖЭСХ-да



Сурет 55 – Үшінші күн сантонин ЖЭСХ-да



Сурет 56 – Төртінші күн сантонин ЖЭСХ-да



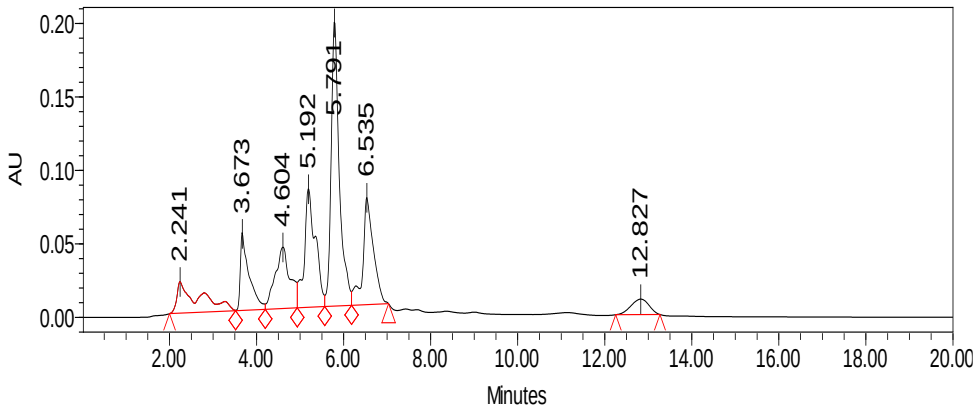
Сурет 53 – Сантониннің калибрленетін қисығы

Калибрленетін қисықта 57-суретте рұқсат етілетін регрессия сызығы көрсетілген (R^2=0,99), ол одан әрі сантонинді сандық бағалау үшін пайдаланылды.

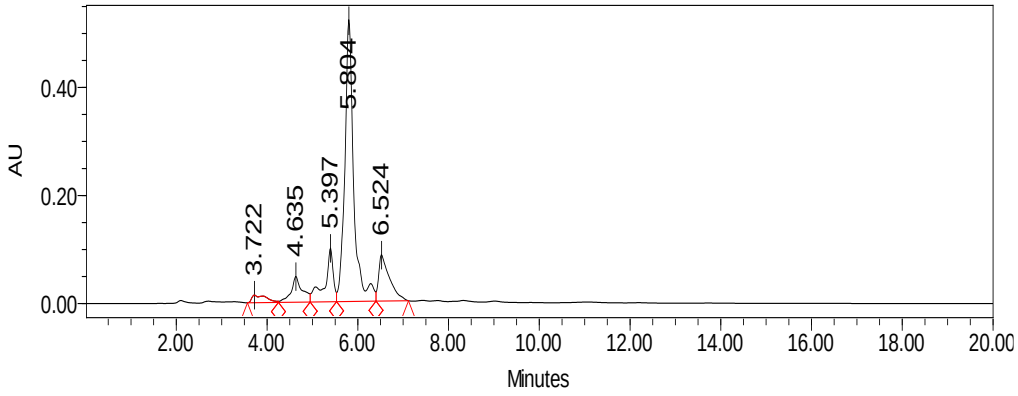
Сандық анықтау. 58 және 59 суреттерде хлороформды және CO_2-экстрактың осы зерттеуде әзірлегнен ЖЭСХ әдістің көмегімен бөлу көрсетілген. Хлороформ (Суретте 58) мен CO_2-экстрактты салыстырғанда

көмірқышқылды экстрактысында көбірек қосылыстарын алуға болатыны көрінеді (Сурет 59).

Сантонин мөлшерін шамамен ЖЭСХ зерттегенде 5-7 минут кезде, әртүрлі екі әдістің көмегімен алынған сантонин мөлшерінде елеулі айырмашылықтар бар. CO_2-экстрактысында мөлшері хлороформдық түрде алынған сантонинге қарағанда 3 есе жоғары (кесте 23).



Сурет 58 – Дәрмене жусанының хлороформдық экстракциясының ЖЭСХ



Сурет 59 – Дәрмене жусанының CO_2-экстрактысының ЖЭСХ

Кесте 23 – Дәрмене жусанының хлороформнан және CO_2-экстракттан алынған сантонин концентрацияларының мәнінің көрсеткіштері

Экстрактылар	Сантониннің концентрациясы (мкг/мл)				Орташа мәні (мкг/мл)
Хлороформ	86.32732	85.66273	80.89646	80.45068	83.3343
CO_2-экстрактысы	254.2992	250.6032	248.6882	248.0381	250.4072

Жоғарыда атап өтілген бұрынғы зерттеулерден, сантониннің басты құрамдастары және әлеуетті уыттылығы белгілі [166, 167]. Сондықтан бұл қоспаны жусан тұқымдас өсімдіктерде немесе құрамында сантонин бар кез келген басқа өсімдікте сандық тұрғыда бағалау қызығу тудырады. Бұл ЖЭСХ әдісінің дамуы сантонин және сесквитерпендік лактондар туралы бұрынғы еңбектер мен зерттеулерге негізделген, оларда сантонинді дәрмене жусанынан оқшаулауға және идентификациялауға жүргізілген зерттеулер аз болғандықтан

Миралди және қосалқы авт. (1998) сантонинді жоғары эффективті сұйықтық хроматография көмегімен *Artemisia caerulescens* жусанынан сандық тұрғыда алудың жаңа әдісін жасады.

Бұл тәжірибеде авторлар бұрынғы әдістерді оңайырақ өндіруге ұмтылу үшін және ЖЭСХ талдамалы процедурадан неғұрлым дәлірек алу үшін модификациялады. Жылжитын фаза ретінде ацетонитрил мен су пайдаланды. Ол ацетонитрилмен изократиялық элюирлеуден тұрады: су (4: 6) 10 минут бойы (ағыс жылдамдығы 0,5 мл/мин-нен 0,8 мл/мин дейін). Бұдан кейін ацетонитрилдің 5 минуттық сызықтық градиенті болды: су 4:6-дан 6:4 дейін 0,8 мл/мин-нен 1,0 мл/мин шығынмен. Содан соң ацетонитрилмен қайтадан изократиялық элюирлеу: су (6:4) қосымша 15 минут бойы (ағыс жылдамдығы 1,0 мл/мин). УК сіңірілуі 236 нм бақыланады.

Барлық тәжірибелерде инъекция көлемі 20 мл және олардың барлық талдаулары бөлме температурасында жүргізілді. Олардың калибрлеу қисығы сантониннің 0,00625 г-ден 0,1 г дейін ауытқыған әртүрлі бес концентрациясының инъекциясы көмегімен орындалды. Әрбір концентрацияда, алынған мәндер қабылданарлық болды (абсолютті қателігі 0.10 мин; салыстырмалы қателігі 5.0%).

Әдебиет деректерінде сантонин ұстап тұру уақыты 14 минут шамасында көрсетілген. Сынақтар мен қателіктерден кейін, Эрнандес және қосалқы авт. белгілеген хроматографиялық шарттар сантонин үшін және шикі экстракт үшін ең жақсы шешімдер беретіні түбегейлі анықталды. Экстрактылардың бұл ЖЭСХ хроматограммалары жақсы қойылым беріп, сантонинді құрамындағы басқа (белгісіз) қосылыстардан ажыратып алуға болатынын көрсетті [168].

4.4 CO_2-экстрактың тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу

CO_2-экстрактың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасына ұзақ мерзімді зерттеулерге (Long-term Real time testing) келесідей шарттар кіреді: температура (18± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу шарттары мүмкін болатын сақтау шарттарына максималды келістірілген.

Кесте 24 – Зерттелетін сериялар туралы мәліметтер

Субстанцияның атауы	Дайындалу уақыты	Партия нөмірі	Партия мөлшері
			г
Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстракты	Қазан 2015	01УЭ0416	50
Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстракты	Қазан 2015	02УЭ0416	50
Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстракты	Қазан 2015	03УЭ0416	50

25-ші кестеде дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактың тұрақтылығының сапа спецификациясы көрсетілген. Қосымша П тұрақтылықты зерттеу нәтижелері көрсетілген. Сериялар үлгілерінің бақылау сериялары (01УЭ0416, 02УЭ0416 және 03УЭ0416): 0, 3, 6, 9, 12 айды құрайды, «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіші тұрақтылықты зерттеудің басында және соңында жүзеге асырылған.

Тұрақтылықты зерттеудің бүкіл мерзімінде - 24 ай бойы температурасы (18 ± 2) °С және ылғалдылығы (60±5 %) болатын дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактың біріншілік қаптамасында құрамының уақыт аралығында, оның сапалық және сандық сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламентелетін нормалардың шегінде орналасқандығын көрсетеді.

Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактың тұрақтылығының ұзақ мерзімді зерттеулерінің негізінде келесідей шарттарда сәтті жүргізілген: қайта бақылау мерзімі бекітілген - 2 жыл. Зерттеулерді жүргізу барысында регламенттелеген зерттелінетін сапа көрсеткіштеріне сай келетіні анықталды, ешқандай айтарлықай өзгерістер байқалмады.

Кесте 25 – Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактың тұрақтылығын зерттеудің сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасылға түске дейін.	ҚР МФ I, т. 1, *2.8.8*
Ерігіштігі	96 % спиртте Р және майларда ериді	ҚР МФ I, т. 1, 1.4
Идентификация - сантонин	Хроматограммада R_f шамасы 0.91 жуық ақшыл-қоңыр дақ пайда болуы тиіс.	ЖҚХ, ГФ РК I, т. 1, *2.2.27*
- терпеноидтар	10 мг экстрактыға 1 тамшы 1 % ванилиннің Р күкірт қышқылындағы Р ерітіндісін тамызады; 3-5 мин өткен соң қызыл-күлгін бояу пайда болады.	ҚР АНҚ сәкес
- лактондар	10 мг экстрактыны 1 мл 96 % спиртте Р ерітеді, 1 мл сілтілік гидроксиламин ерітіндісін Р қосады, сілкиді, 5 мин өткен соң 3-4 тамшы хлорсутек қышқылын Р және 3-4 тамшы темір (III) хлоридінің Р спиртті ерітіндісін қосады; күлгін түсті бояу пайда болады.	ҚР АНҚ сәкес
- флавоноидтар	алюминий хлориді Р спиртті ерітіндісімен қыздырғанда УК сәулемен жоғарғы қабаты қарау кезінде сары-жасыл флуоресценция көрінеді.	ҚР АНҚ сәкес

25 – кестенің жалғасы

1	2	3
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3В категория талаптарына сәйкес болуы тиіс. 1 г экстракта тіршілікке қабілетті аэробты микроағзалардың жалпы саны 10^4 бактерия және 10^2 саңырауқұлақ көп емес болуы тиіс. 1 г препаратта Escherichia coli, Staphylococcus aureus, 10 г – Salmonella артық болуы рұқсат етілмейді.	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 және ҚР МФ I, т. 2, 2.6.13
Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы	25 % көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.8.17
Ауыр металдар	0,01 % (100 ppm) көп емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, А әдісі
Сандық анықтау - сантонина	3,0 % кем емес	ҚР МФ I, т.1, 2.2.28
Қаптау	1 және 2 кг-нан шыны құтыларда МЕСТ 5717-91	ҚР АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	ҚР АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768–90 сәйкес	ГОСТ 17768–90
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 18 °С аспайтын жерде	ҚР АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты 2 жыл	ҚР АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Гельминтке қарсы заттар	

CO_2-экстрактың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасына ұзақ мерзімді 12 ай зерттеулердің (Long-term Real time testing) негізінде келесідей шарттар кіреді: температура (18 ± 2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60 ± 5) %. Субстанцияның үш сериясына 2 жыл қайта тексеру қойылды. Осы уақыт аралығында ешқандай айтарлықтай өзгерістер байқалмады.

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

Жүргізілген зерттеулер оңтайлы параметр мәнін анықтауға мүмкіндік берді, яғни ол дәрмене жусан шөбінің экстрактысында болатын биологиялық белсенді заттарды экстракциялау үрдісіне әсер етеді. Олардың ішінде шикізаттың ұсақтығы, экстрагент, шикізат пен экстрагент қатынасы, дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық қасиеті. Шикізаттың қасиеттерін және экстракциялау үрдісін зерттеу негізінде перколяция әдісі дәрмене жусан шөбін 70% этанол, хлороформ және көмірқышқылды еріткіштермен экстракт алудың ішінде CO_2-экстракциясы сантониннің шығымы 3,75% болғандықтан тиімді әдіс деп танылды. Критикалық нүктеге дейін CO_2-экстракт алудың оңтайлы технологиясы жасалынып, параметрлері: температурасы 16 °С, 66 атм. және 18 сағат болып анықталды. Көмірқышқылды экстракт алудың технологиялық

сызбасы жасалынды. Алынған нәтижелер негізінде зертханалық регламент құрылды (Қосымша Р). CO_2-экстракцияны алу технологиясы фармацевтикалық кәсіпорынға енгізілді (Қосымша Г).

CO_2-экстрактың химиялық құрамы анықталып, алғаш рет флавоноид пен терпендер класына жататы екі жаңа зат бөлініп алынды. Оқшауланған заттардың құрамы мен құрылысы ЯМР және масс спектроскопия әдісімен анықталды. Химиялық құрамын зерттеу нәтижесінде ҚР МФ талаптарына сай сапа спецификациясы мен АНҚ жасалынды.

5 ФИТОСУБСТАНЦИЯНЫҢ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ

5.1 Фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу

Зерттелетін субстанцияның уыттылық әсері дені сау, жасы жетілген, әртүрлі жынысты, 14 күндік карантиннен өткен, салмағы 18-25 г ақ тышқандарға жүргізілді. Тышқандар С.Ж. Асфендияров ат. ҚазҰМУ виварисында өсіріліп, ұсталды. Жануарларға жүргізілген барлық зерттеулер Жергілікті этикалық комиссия мүшелерінің келісімімен жүргізілді (Қосымша С). Тәжірибеде 5 топ: бақылау тобы және 4 тәжірибелік топ болды. Бақылау тобы тазартылғын су ішті.

Сынақтың 1-тобының тышқандарына препарат 1:3 қатынасты (1 бөлік дәрмене жусан экстрактысы және 3 бөлік иіссіздендірілген өсімдік майы) энтеральді енгізілді. Препарат ашқарынға арнайы зонд арқылы шприцтің көмегімен енгізілді. Барлық топтың жануарлары препаратты енгізердің алдында және кейін 2-3 сағат бойы тамақ қабылдамады.

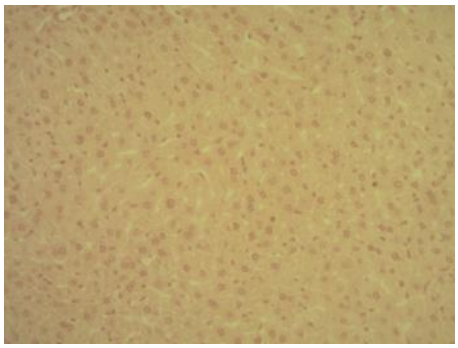
Екінші топ – жануарлар 1:5 қатынастаға (1 бөлік дәрмене жусан экстрактысы және 5 бөлік иіссіздендірілген өсімдік майы) препаратты қабылдады.

Жануарлардың үшінші тобы препаратты 1:7 қатынаста қабылдады.

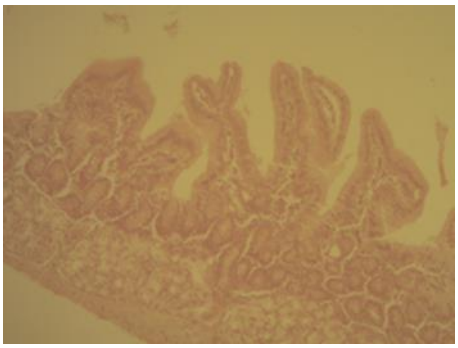
Төртінші топтың тышқандарына препарат 1:10 қатынаста берілді. Тәжірибе жоғарыда аталған әдіс бойынша жүргізілді.

Жануарларды өлтіру хлороформ эфирін қолдану арқылы наркоздың көмегімен жүргізілді. Іш қуысын ашу Б.Атчабаров ат. ҒЗИ зертханасында жалпы қабылданған әдістемелер бойынша жасалды. Өкпе, бауыр, бүйрек бөліктері бейтарап формалинге салынды, жоғары концентрациялы спирт бойынша жүргізілді. Препарат гематоксилин-эозинмен боялды. Морфологиялық зерттеулер кезінде келесідей нәтижелер алынды.

Бақылаушы топтың бауырының микроскопиялық зерттеулері бойынша ағзаның құрылымы бұзылмаған (сурет 61).

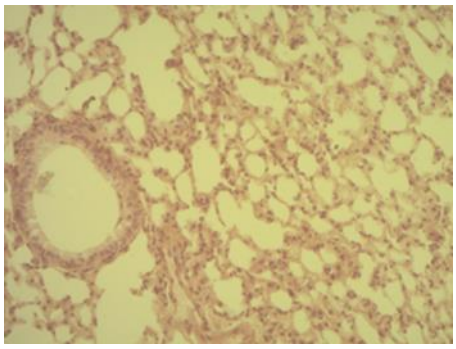


Сурет 61 – Бауырдың қалыпты гистологияялық құрылымы × 200 НЕ

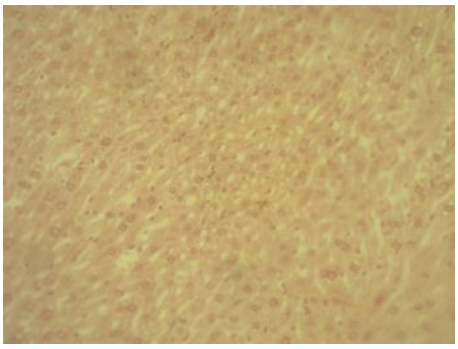


Сурет 62 – Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы × 100 НЕ

Асқазан тіні өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған (Сурет 62). Өкпесінде бронхтары, альвеолалары бос, гистологиялық құрылымы өзгермеген (Сурет 63).



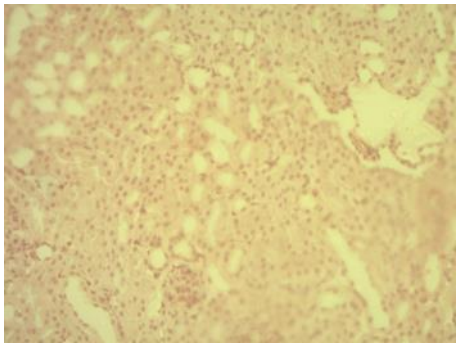
Сурет 63 – Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы × 200 НЕ



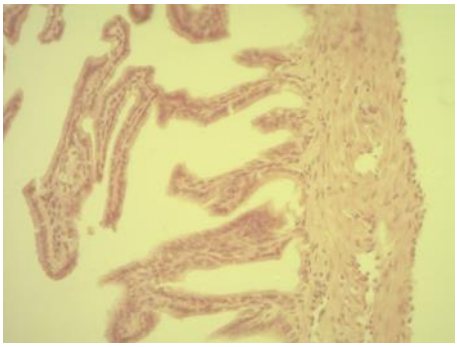
Сурет 64 – Бауырдың ісіну ошақтары × 200 НЕ

Бірінші топтың жануарларының морфологиялық өзгерістері келесідей сипатталады. Бауыр өзінің истологиялық құрылымын сақтаған, кей жерлерде ісіну ошақтары байқалды (Сурет 64).

Бүйректерінде ағза тіні өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған, қатпарлы қабықта ісіну ошақтары байқалды (сурет 65).



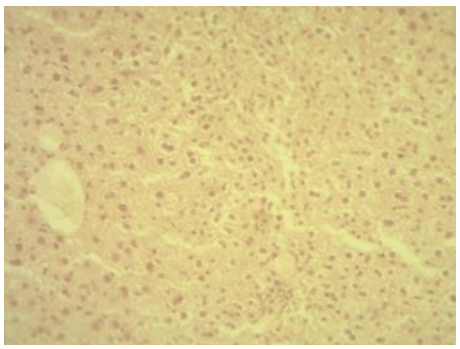
Сурет 65 – Бауырдың ісіну ошағы × 200 НЕ



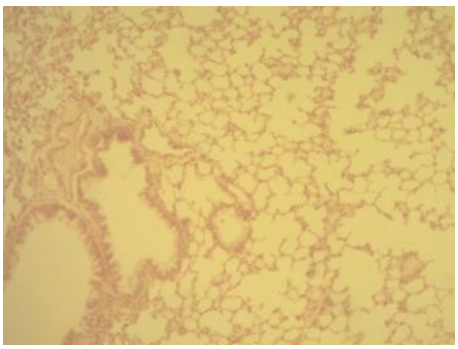
Сурет 66 – Асқазанның ісіну ошағы × 200 НЕ

Асқазанның гистологиялық құрылымы сақталған, қабырғаларының ісіну ошақтары анықталды (Сурет 66).

Екінші топтың ішкі ағзаларын микроскопиялық зерттегенде келесідей өзгерістермен сипатталды. Бауыр құрылымы өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған, әр жерлерде ісіну ошақтары бар (Сурет 67).



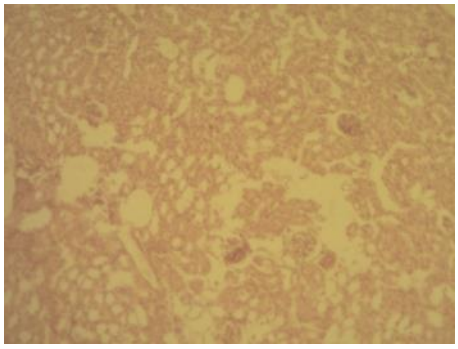
Сурет 67 – Бауырдың ісіну ошақтары × 200 НЕ



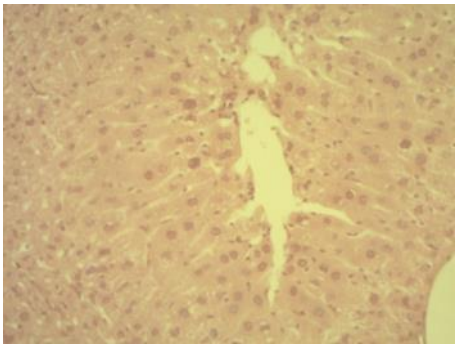
Сурет 68 – Өкпенің перивоякулярлы ісінулері × 200 НЕ

Өкпесінде ірі тамырларда периваскулярлы ісіну байқалды. Бронхтар, альвеолалар жолдары бос (Сурет 68).

Бүйректері өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Әрбір жерлерінде ісіну ошақтары анықталды (Сурет 69).

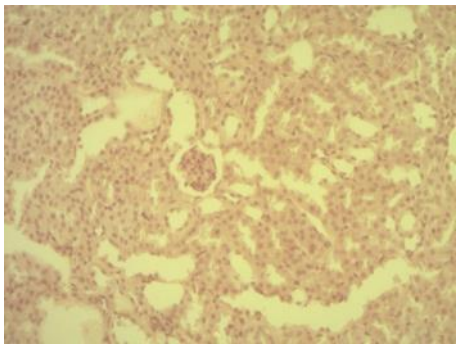


Сурет 69 – Бүйрек тіндерінің ісіну ошағы × 200 НЕ

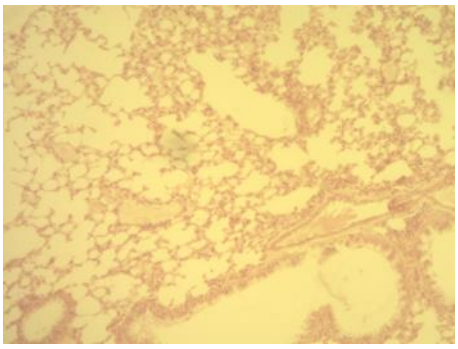


Сурет 70 – Бауыр тіндерінің ісінуі × 200 НЕ

Үшінші топтың ағзаларындағы микроскопиялық өзгерістер келесідей сипатталды. Бауыр тіндерінің жайылған ісінулері байқалды, алайда ағзаның құрылымы өзгеріссіз (Сурет 70).



Сурет 71 – Бүйрек тіндерінің ісінуі× 200 НЕ

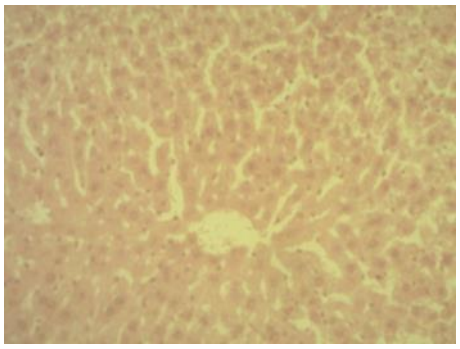


Сурет 72 – Өкпе тамырларының қанға толығуы × 100 НЕ

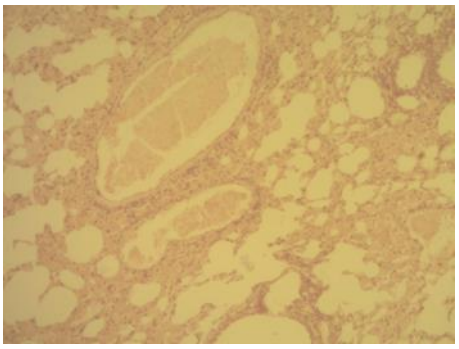
Бүйрек құрылымы бұзылмаған, тіндердің ісінуі бар, алдыңғы сериялармен салыстырғанда таралған сипатқа ие (Сурет 71).

Өкпелерінде тамырлардың қанға толығуы анықталды, бронхтар мен альвеолалар бос қалды (сурет 72).

Төртіншісінің морфологиялық зерттеулері келесідей өзгерістермен сипатталды. Бауырда тіндердің ісінуі орталық қабақтарының айналасында таралған, гелатоциттер өзгермеген (сурет 73).



Сурет 73 – Бауырдың ісіну ошағы × 200 НЕ



Сурет 74 – Тамырлардың қанға толығуы, тіндердің ісінуі × 100 НЕ

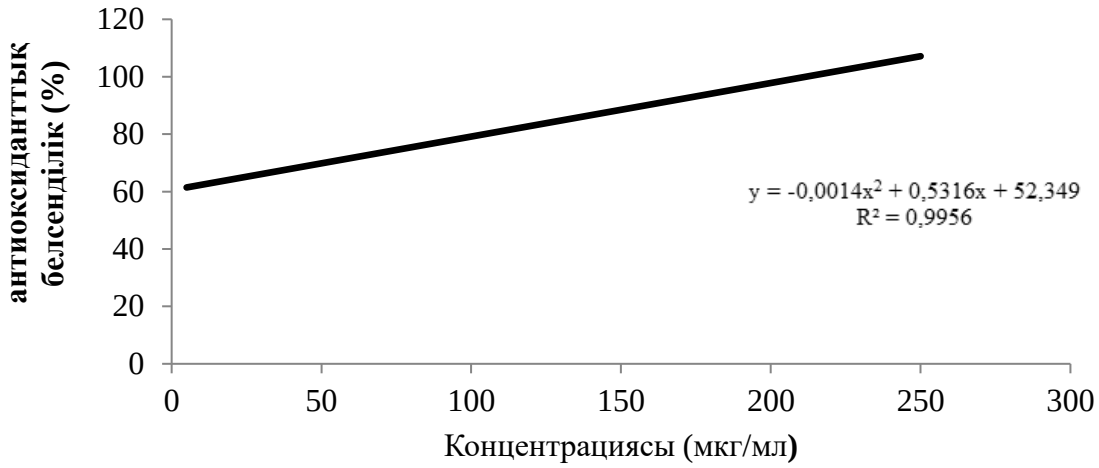
Тіндерде қантамырлардың қанмен толығуы, жекелеген альвеолаларда ісінген сұйықтықтар анықталды (Сурет 74). Бүйрек құрылымы сақталып қалды, алайда үлкен аумақты қамтыды.

Осылайша, дәрмене жусан көмірқышқылды экстраттың уыттылығын анықтауға арналған морфологиялық зерттеулер келесідей қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Тәжірибелік жануарлардың ішкі ағзаларының морфологиялық өзгерістері ағзаның зақымдалуынсыз тін ісінуімен сипатталды. Бірақ, тышқандарға енгізілетін препараттың мөлшерін арттырған кезде микроскопиялық зерттеулер қан тамырларының қанға толуы сияқты қанайналым бұзылыстарының белгілерін анықтады. Осыған орай препараттың 1:10 қатынасы пайдалануға ұсынылады.

Экспериментті жүргізудің барлық сатыларында жануарлар өлімі байқалмады. Зерттелетін субстанцияның $ЛД_{50}$ бірреттік асқазан ішіне енгізгендегі дозасы 5000 мг/кг асты және оларды аз уытты субстанциялар қатарына V класс уыттылығына жатқызуға болады [169].

5.2 Антиоксиданттық белсенділігін анықтау

2-дифенил-1-пикрилгидразилді қолданып, радикалдарды жұтуын анықтау тесті, CO_2-экстраттың концентрациясының артуы антиоксиданттық белсенділігінің артуына оң әсерін тигізеді (Сурет 75), $ТК_{50}$ 5,092 мкг / мл мөлшерде беріледі.



Сурет 75 – Сығындының әртүрлі концентрациясына тәуелді түрдегі антиоксиданттық белсенділігі (%) $ТК_{50}$ 5,092 мг/ мл.

2-дифенил-1-пикрилгидразилге қатысты $ТК_{50}$ мәні сығындының максималды тиімді концентрациясының жартысын көрсетеді. Мән қаншалықты төмен болса, сығындының антиоксиданттық белсенділігі соншалықты көп. *Gingko biloba* жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие танымал өсімдік (Mensor и др., 2001), сондықтан стандартталған жапырақ сығындысын дәрмене жусан өсімдігінің антиоксиданттық белсенділігімен салыстырдық. *Gingko biloba* $ТК_{50}$ 40,7272мкг/мл мәнге ие, бірақ бұл тесттен дәрмене жусан $ТК_{50}$ 5,09 мкг/ мл біршама төмен мәнге ие, *Gingko biloba* қарағанда 8 есе белсенді. Бұл дегеніміз дәрмене жусан күшті антиоксиданттық қабілетке ие өсімдік болып табылады.

Ереже бойынша, өсімдік сығындысының әсерін жұтатын радикал фенол қосылыстарының жалпы санымен оң корреляцияланады [170], CO_2-экстрактың фенолдық мөлшеріне және флавоноидтар эквивалентіне жалпы талдауының нәтижесі сәйкесінше 42,11 және 19,19 тең.

5.3 Қабынуға қарсы белсенділігін анықтау

Тері астылық ауа қалтасын қолданып, қабыну моделі

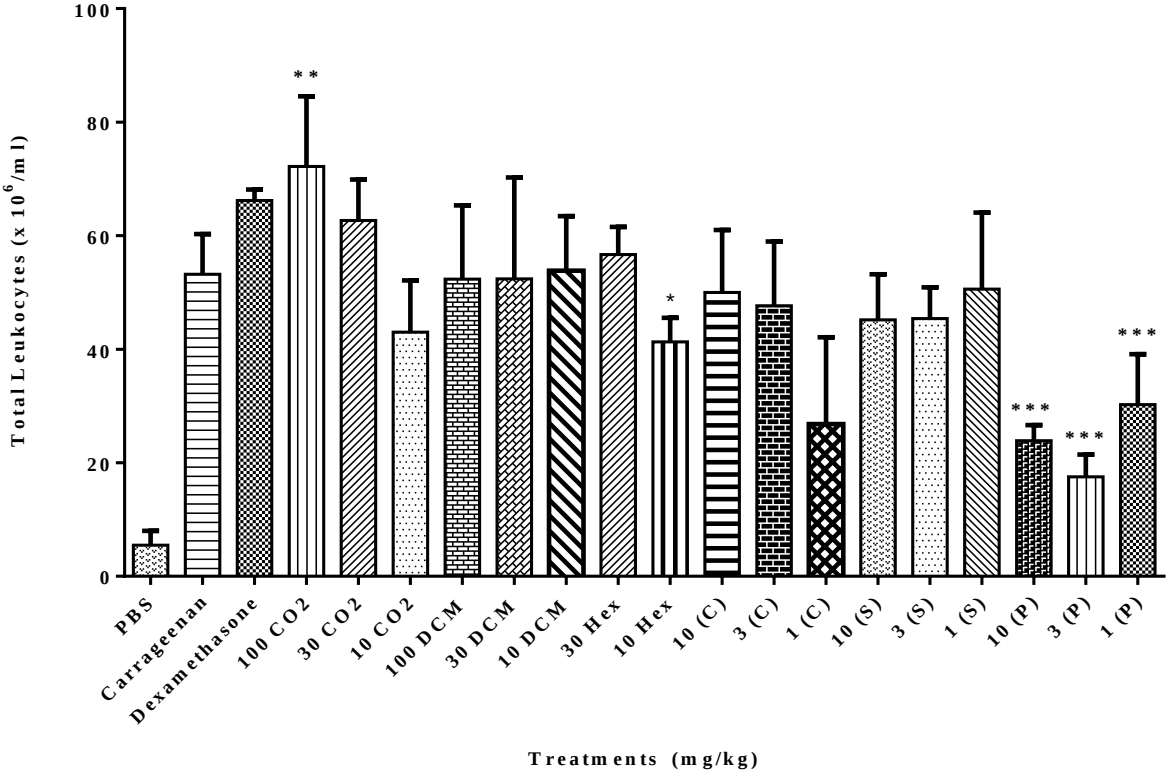
Формалин моделінде екінші фазада сығынды мен қосылыстарды өңдеуден алынған тежегіш нәтижелер теріастылық ауа қалтасы моделінде, басқа қабыну моделінде тиімділігін бағалауға әкелді. Тышқандардың ауа қалтасына қабыну агенті - каррагинанды (1%) инъекциялау қуысқа миграцияланған лейкоциттердің жалпы санын арттыруға әкелді, IL-1β және басқа да қабыну цитокиндерінің өндірілуін күшейтті [171, 172].

Бұл моделде өңделмеген 20 топ (n = 7) тышқандардың ауа қалтасынан теріастылық экссудаттардан алынған лейкоциттердің (сурет 76), қанның (сурет 77), және жұлын мыйының (Сурет 78) жалпы саны талданды.

Осында жиналған мәліметтер біржақты ANOVA (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) қолданып талданды, ары қарай Даннет тесті жалғастырылады. Дексаметазон тестте оң бақылау ретінде қолданылды, себебі ол қабынуға қарсы

стероид болып табылады, қабыну цитокиндерімен өндірілетін ЦОГ-2 ферментінің цитокині мен эндотоксинін таңдамалы тежегіш әсерге ие [173].

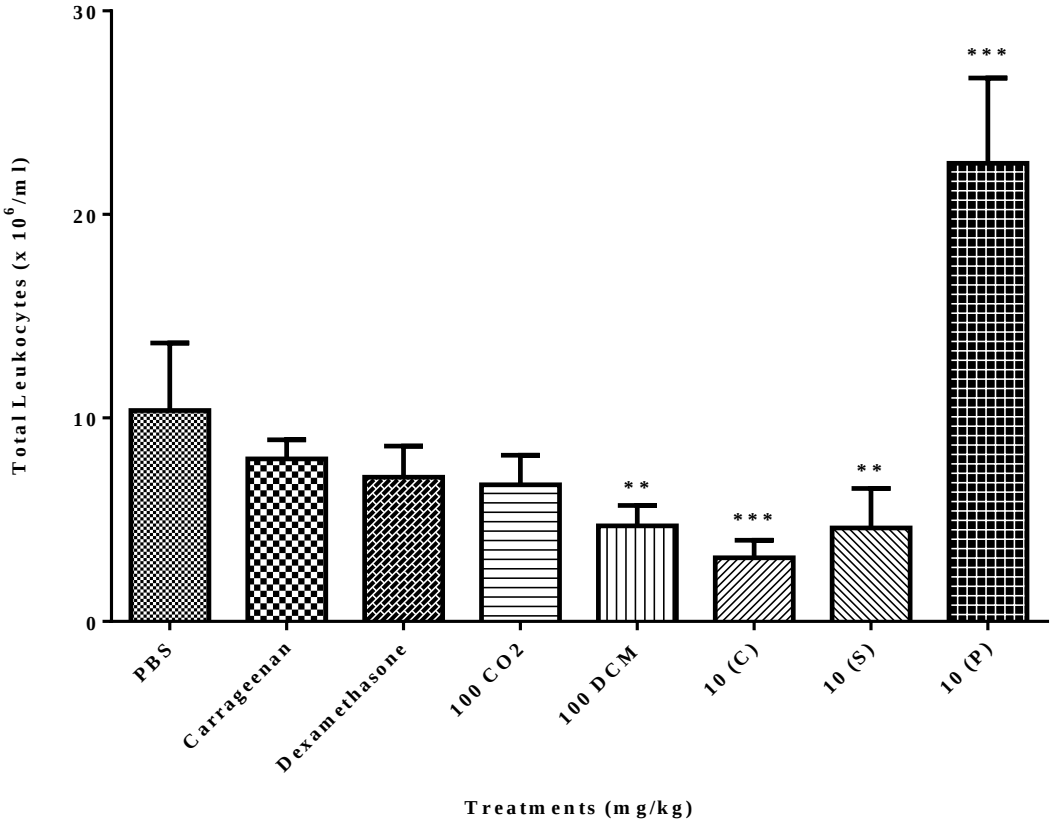
Бұл моделде каррагенан барлық өңделген топтың ауа қалтасына теріастына енгізілді. ФБЕ бақылау тобына жүргізілмеді. 76 суреттен байқағандай, каррагинан ауа қалтасына лейкоциттердің жылжуын күшейтті. Өңделген топтан екі нәтиже алынды. Каррагинанмен өңделген топқа қарағанда 100 CO_2 экстрактпен өңделген топтың ауа қалтасында лейкоциттер саны айтарлықтай артты, 10 мг/кг гексанмен және пектолинаригениннің барлық үш концентрациясымен өңделген топтың ауа қалтасында лейкоциттердің миграциясы біршама төмендеген.



Сурет 76 – Теріастылық ауа қалтасының лейкоциттерінің жалпы саны. Каррагенанмен салыстырғанда лейкоциттердің қосынды мәнін көрсеткен өңдеу (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001)

Сығындының және зерттелген бөлініп алынған қосылыстардың үлкен концентрациясы (100 мг/кг және 10 мг/кг сәйкесінше) уыттылыққа тексерілді, қанның құрамындағы (Сурет 77), жұлын мыйының құрамындағы (Сурет 78) лейкоциттердің жалпы саны зерттелді.

100 ДХМ, 10 (С) және 10 (S) лейкоциттердің біршама төмендегенін көрсетті, онда 10 (Р) айтарлықтай артқаны байқалды.



Сурет 77 – Каррагенанмен салыстырғанда ФБЕ әсеріне қаннан алынған барлық лейкоциттердің қосынды мөлшеріндегі айырмашылықты көрсететін өңдеу (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001)

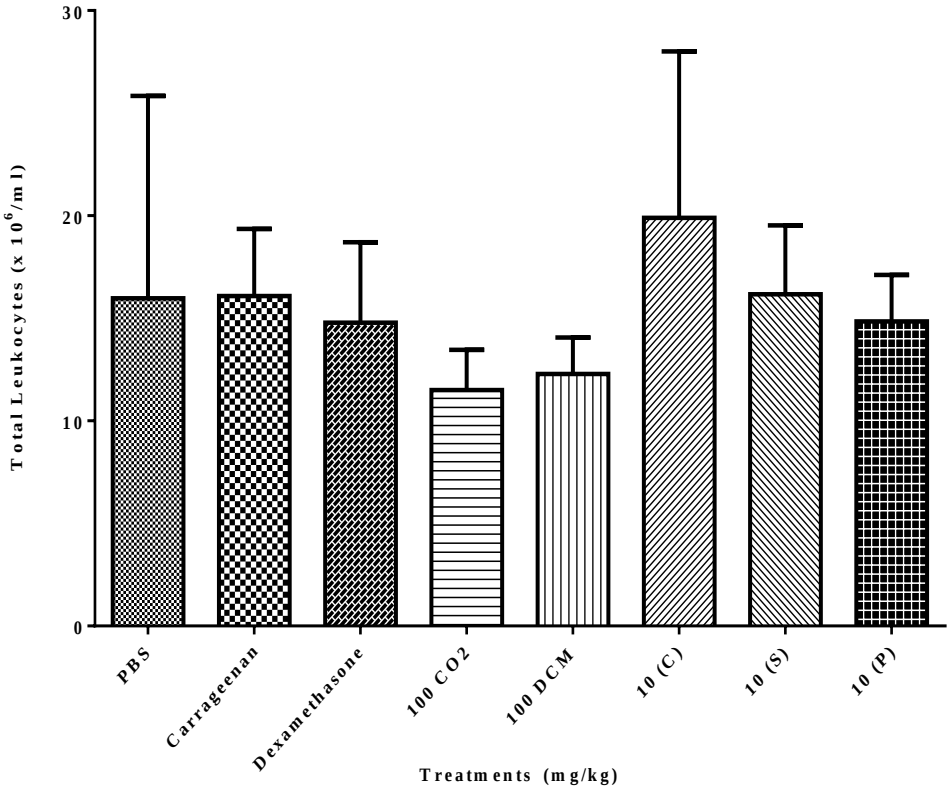
Өңделген топтар арасында жұлын мыйының лейкоциттер арасында айтарлықтай айырмашылық болмады (Сурет 78).

Нәтижелер көрсеткендей, 5 өңделген топ үлкен жауаптар берді. 10 Нех, 10 (Р), 3 (Р) және 1 (Р) шамалап азаюында тиімді болды, онда 3 (Р) белсенділік көрсетті. Өңдеу ауа қалтасындағы экссудатта болатын лейкоциттердің жалпы санының алдыңғы зерттеулер көрсеткендей, пектолинаригенин қабынуға қарсы белсенділікке ие [174, 175]. Осы сығындылардың жасуша миграциясын тежейтінін білдіреді. Дексаметазон қуыстарға лейкоциттердің миграциясын тиімді тежейтіні белгілі, бірақ бұл зерттеуде олай болмады. Дексаметазон дұрыс емес қызмет атқарды деп тұжырымдауға болады, мүмкін оны ашық күйінде біраз уақытқа қалдырғаннан болар. 100 CO_2 әсеріне ұшыратылған топтың ауа қалтасындағы экссудаттың лейкоциттерінің жалпы санының артуына байланысты бұл экстракттың дәл осы концентрацияда күшті индукторы, потенциалды уыттылыққа ие деп тұспалдауға болады. ФБЕ-пен және каррагенанмен өңделген топтар қан мен жұлын мыйындағы лейкоциттер санында айтарлықтай өзгешелік анықталмады.

Бұл нәтиже ФБЕ-пен өңделген қуыстағы экссудаттар инфицирленеді, себебі ол зақымдалған аймақтағы лейкоциттер санының артуына әкеледі. 100 ДХМ, 10 (С) және 10 (S) көрсеткендей, лейкоциттер қанда төмендейді, 10 (Р) үлкен артуға әкелді, жұлын сыйында лейкоциттердің жалпы санына қатысты

кез-келген өңделген топтар арасындағы айтарлықтай өзгеріс болмады. Пектолинаригенин ауа қалтасындағы лейкоциттердің жалпы санын төмендетеді, бірақ оның қандағы мөлшерін күрт арттырып жібереді. Жұлын мыйында лейкоциттер деңгейінде айтарлықтай ерекшелік болмайды, пектолинаригенин жұлын мыйынан лейкоциттердің шығуы арасында белсенді. Каналдарды белсендіретін ақуыздарды тежеу арқылы қуыстарға тасымалданатын лейкоциттердің санын азайтуға болады, немесе тамырлардың өткізгіштігін төмендетіп, олар арқылы өтетін лейкоциттердің деңгейін төмендетуге болатын сияқты мүмкіндіктер өте көп.

Гександық сығындының қалған мөлшері жеткіліксіз болғандықтан, гександық сығындының максималды 100 мг/кг концентрациясымен ешқандай сынау жүргізілмеді.



Сурет 78 – ФБЕ әсеріне байланысты жұлын мыйындағы барлық лейкоциттер саны. Каррагенанмен салыстырғанда қосынды лейкоциттердегі айтарлықтай өзгерісті көрсететін өңдеу (* p <0,05)

5.4 Жансыздандырғыш белсенділігін анықтау

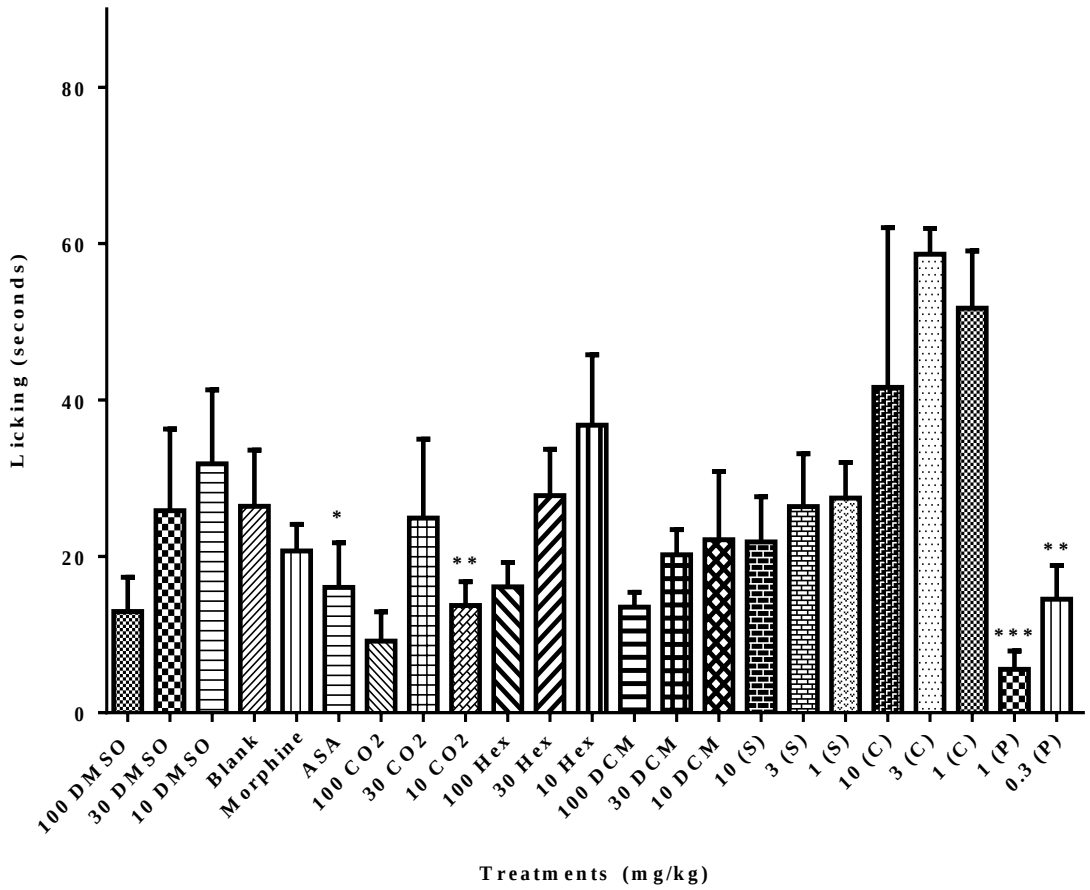
Сесквитерпендік лактондар халық медицинасында және қабыну ауруларын емдеуде қолданылатын дәрілік өсімдіктердің белсенді компоненттері болып саналады [176], мысалы, партенді гистерофорда анықталған негізгі компонент партенолид қабынуды емдеуде қолданылады [164]. Сонымен қатар, дәрмене жусан өсімдігінің осы уақытқа дейін ауруды басатын және қабынуға қарсы әсерлері әлі зерттелмеген. Зерттелетін сығындылар тазартылмаған сығынды ретінде, әртүрлі бөлгіш-еріткіш жүйелерді қолданып, 3 бөлініп алынған

қосылыстар, сантонин (S), 1,2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) (C) және пектолинаригенин (P) ретінде танымал. Бұрын 1, 2, 4-циклогексантриол (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) (C) биологиялық белсенділігі зерттелмеген, сондықтан осы монотерпенге қатысты болатын кез-келген потенциалды зерттеу қызығушылық тудырады. Белгілі болғандай, терпендер қабынуға қарсы және потенциалды ісікке қарсы белсенділікке ие [177].

Формалинмен күшейтілген ауру моделі. Формалин тышқандардың ауру сезімін күшейту үшін қолданылды, белгілі болғандай, афферентті талшықтардағы екі фазалы белсенділікті күшейтеді [178]. Бірінші фазасы қысқа, бақыланатын ауру сезімі ноцицепторлардың тікелей тітіркену нәтижесі болып табылады, С-талшықтарды белсендіре отырып, шеткері тітіркену шақырады, ол өз кезегінде нейрогенді ауруға сәйкес келеді. Екінші фазасы, екінші жағынан, сенсибилизация мерзімі [179], ауру шақыру үшін шеткері жүйке талшықтары ынталандырылады [180].

Тышқандарда бақыланатын жүріс-тұрыс қарқындылығы формалиннің енгізілетін концентрациясына тікелей тәуелді [179], сондықтан концентрациясын көрсету маңызды, егер қолданылатын формалиннің концентрациясы өте жоғары болса, онда тестіленетін препараттың ауруды басатын әсері күшейе түседі және бұрмаланады. Бұл тәжірибеде бақылау диметилсульфоксидке сәйкес өңделген топпен салыстырылды, 100 диметилсульфоксид (100 мг/кг диметилсульфоксид), 100 CO_2, 100 гексан және 100 дихлорметан, және барлық бөлінген қосылыстар (S = сантонин; C = 1 , 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил), P = пектолинаригенин) 10 мкг/кг диметилсульфоксидпен салыстырылды. Диметилсульфоксидтен болатын жанама әсерлер көрінбес үшін қамтамасыз етіледі, себебі қосылыстар мен сығындылар осы еріткіште сұйылтылып, диметилсульфоксид тышқандарға бірінші фазада мөлшерге тәуелді әсер көрсетеді (сурет 79). 100 диметилсульфоксид бақылау тәжірибесімен салыстырғанда (өңдеусіз топ) тышқандардың аяғын жалау уақытын азайтты. Барлық жинақталған мәліметтер біржақты ANOVA (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) қолданып талданды, ары қарай Даннет тесті жалғастырылды.

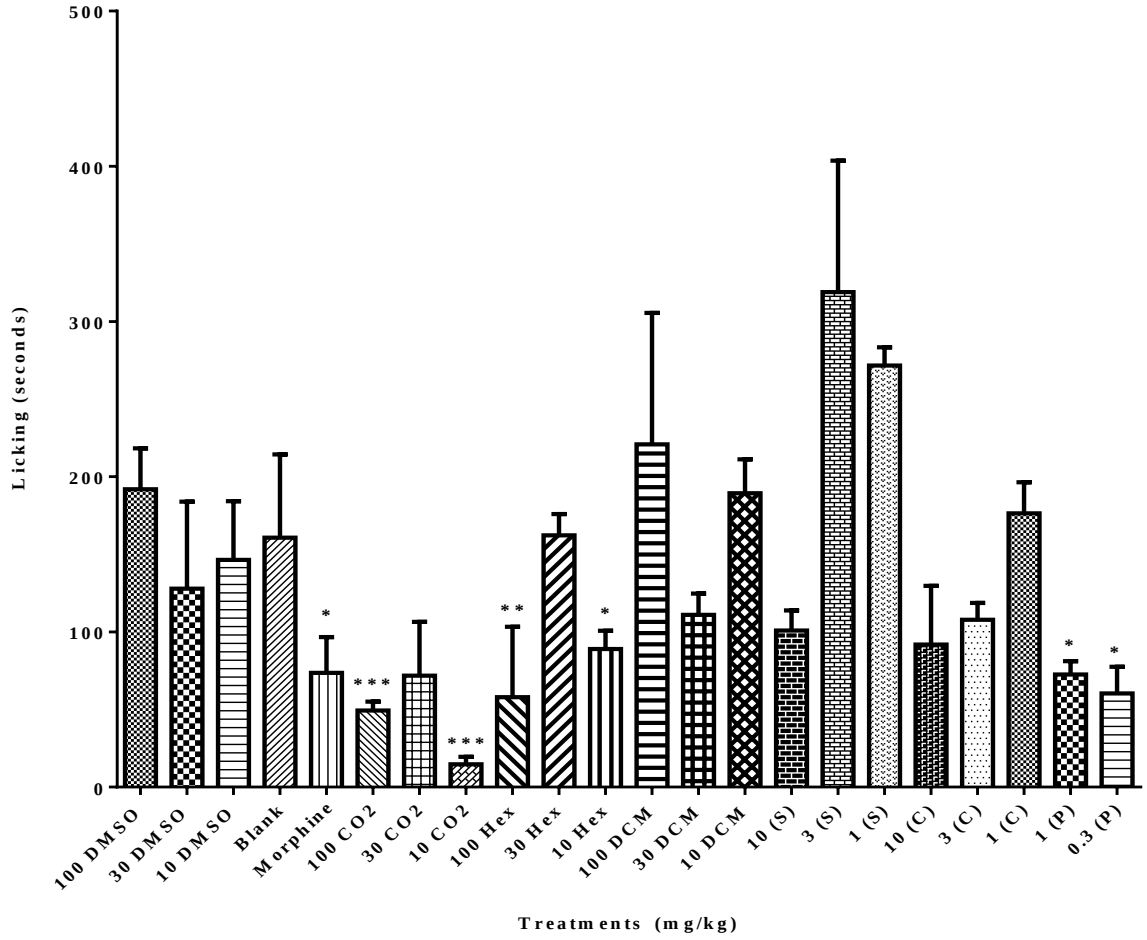
79 суретте бірінші фазада 10 CO_2 (10 мг/кг CO_2-экстракт) аяқтарын жалау уақыты қысқарған; 1 (P) және 0,3 (P) (1 мг / кг және 0,3 мг/кг пектолинаригенин сәйкесінше) 10 диметилсульфоксидпен салыстырғанда алынды. Оң бақылау ретінде морфин мен ASA (ацетисалицил қышқылы) қолданылды, тек ASA тышқандардың жалау уақытын біршама қысқартты, және бұл бос бақылаумен салыстырылды, себебі ASA препаратын диметилсульфоксидте сұйылтылмаған болатын.



Сурет 79 – Формалинге тест жүргізгенде 0-5 минут (бірінші фазасында) ішінде тышқандарға өңдеуге сәйкес келетін секундтар ішіндегі аяқтарын жалау уақытын көрсетеді.Аяқтарын жалау уақыты қысқарған мәнін көрсеткен өңдеу (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001)

80-ші суретте бірінші фазасында белсенділігі көрсетілген, плюс қосымша 100 CO_2 (100 мг CO_2-экстракт кг-ға есептегенде), 100 гексан және 10 гексан, екінші фазада айтарлықтай төмендегенін көрсетті. 10 CO_2-экстракт екінші фазада тышқандардың аяқтарын жалау уақытының бірталай қысқарғанын көрсетті, онда 1 мкг/кг және 0,3 мг/кг пектолинаригенинмен өңделген тышқандар екіншіге қарағанда бірінші фазада үлкен мәнге ие болды. Осылайша, бірінші фазада айқын әсерлер көрсеткен үш өңделген топ болды, CO_2-экстракт және пектолинаригенин, ноцицепция негізінен шеткері механизммен байланысты екендігін көрсетті.

Екінші фазада оң қабынуға қарсы әсері бар алты топ болды, CO_2-экстракт, пектолинаригенин, сонымен бірге гександы сығындылары. Бұл нәтижелер осы өсімдікті антиноцицепция үшін және қабынуға қарсы мақсатта қолдануға болатындығын дәлелдейді. Бұл флавоноид, пектолинаригенин екі фазада да айқын әсерге ие. Пектолинаригенин гексан сығындысынан бөлініп алынды, және гександы сығынды тазартылмаған CO_2-экстракттан бөлініп алынды, сондықтан пектолинаригенин потенциалды түрде ол антиноцицептивті және қабынуға қарсы қасиеттері бар бола алады.



Сурет 80 – Формалинге тестілеудің 15-30 минуты (екінші фаза) тышқандарды өңдеуге қарсы секундтарда аяқтарын жалау уақытын көрсетеді. Жалау уақытының біршама қысқарғанын көрсететін өңдеу (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001)

Осы нәтижелермен әрекеттерді айқын талдау мақсатында ары қарайғы зерттеулер жүргізілді.

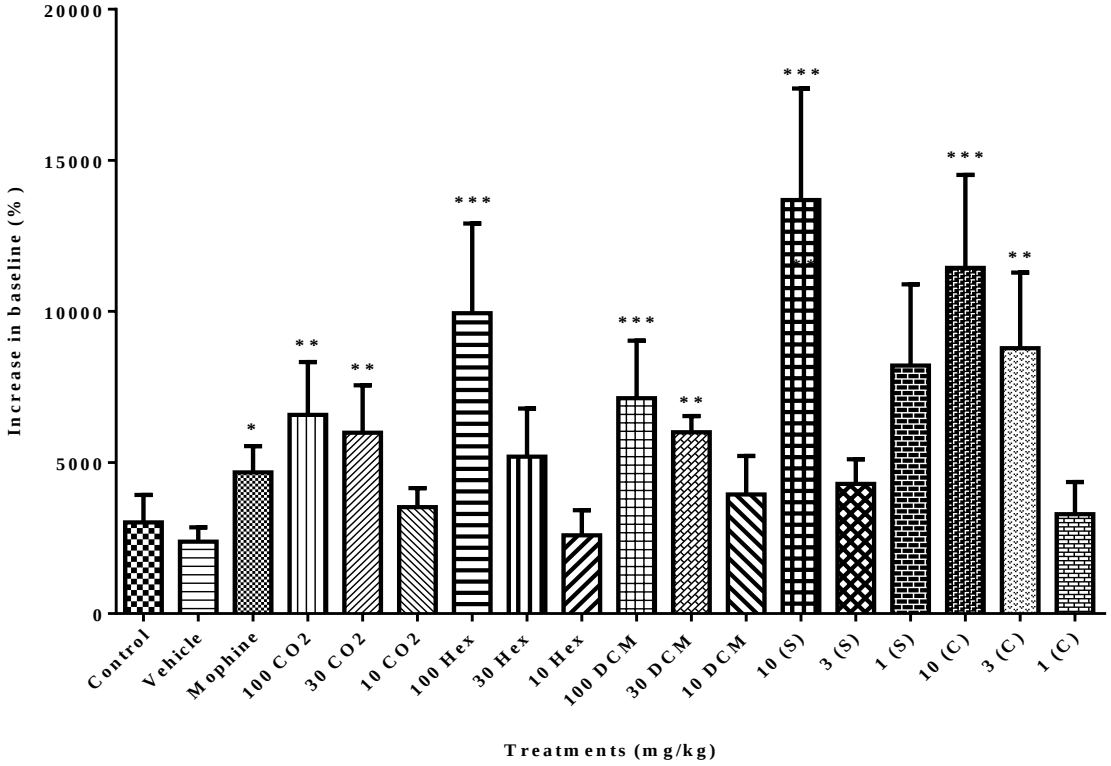
Формалиндік тестті қолданып зерттеу жүргізгеннен соң пектолинаригенинге зерттеу жасалды, себебі формалин тестінде үлкен әсерге ие.

Осылайша, CO_2 -экстракт, гексан, дихлорметан сығындысы, сантонин және 1, 2, 4-циклогексантриол (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) ыстық тітіркендіргіштерге бастапқы шарттардың күшеюі байқалды, бақылау деңгейінде антиноцицептивтік қасиеттері болатынын болжамдайды. Дәлелді нәтижелер көрсеткен барлық өңделген топтар морфиннің оң бақылауымен салыстырғанда ауру сезіміне жоғары төзімділікті көрсетті. Осы ноцицептивті белсенділіктің механизмін анықтау үшін ары қарайғы зерттеулер жүргізу қажет.

Ыстық пластиналарды қолданып шақырылған ауру сезімі моделі

Ыстық пластина тестінде дәрмене жусаны әртүрлі экстракттары мен қосылыстарының ноцицептивтік қасиетін зерттеуге арналған термиялық

тітіркендіргіш қолданылды.



Сурет 81 – Ыстық пластиналардың әсеріне шалдыққан тышқандар нәтижесі

100 мг/кг ДМСО (бақылау) берілген топпен салыстырылды. Бұл суретте тәжірибе жіберілген тышқандармен салыстыру бойынша базалық тізбектің артуы көрсетілген. Базалық тізбектің күшею мәнін көрсеткен әсер келтірілген (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001).

Жылулық ауру моделінің нәтижесін 81-ші суретте көруге болады, онда үш сығынды (CO2, гексан, ДХМ) сәйкесінше 100 мг/кг, 30 мг/кг және 10 мг/кг мөлшерде көрсетілген.

Бөлініп алынған екі қосылыс (S = сантонин, C = 1, 2, 4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил)) сәйкесінше 10 мг/кг, 3 мг/кг и 1 мг/кг мөлшерде; бос бақылау (өңдеусіз) ДМСО (100 мг/кг) тасымалдағышы бар бақылау және оң бақылау, морфин. Барлық жинақталған нәтижелер біржақты ANOVA (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001) қолданып талдау жасалды, ары қарай Даннет тесті жалғастырылды.

81 суреттен көргендей, өңделген топтың тоғызы базалық тізбектің, 100 CO2, 30 CO2, 100 гексан, 100 дихлорметан, 30 дихлорметан, 10 S, 10 C, 3 C және морфиннің артқанын көсетті. ДМСО арналған тасымалдау құрылғы нәтижелері базалық тізбектің кішігірім қысқарғанын куәландырады, яғни тышқандардың жылуға үлкен сезімталдығын шақырды, бірақ бастапқы мәннің азаюы маңызды емес.

Осылайша, CO_2-экстракты, гександы сығынды, дихлорметанды сығынды, сантонин және 1,2,4-циклогексантриол (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил)

ыстық тітіркендіргіштерге бастапқы шарттардың көбейгенін көрсетті, бақылау деңгейінде антиноцицептивтік қасиеттерінің болуын болжамдайды. Дәлелді нәтижелер көрсеткен барлық өңделген топ морфиннің оң бақылау тобымен салыстырғанда ауру сезіміне жоғары төзімділігін көрсетті.

5.5 Микробка және зеңге қарсы белсенділігін зерттеу

С.Ж. Асфендияров атындағы ғылыми клиникалық-диагностикалық зертхана базасында микробиологиялық зерттеу жүргізілді. Кестеде дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстракттың және құрғақ экстракттың грам-оң және грам-теріс бактериялардың және *Candida* түріндегі саңырауқұлақтардың ең төменгі ингибирлеуші (MIC) және бактерицидтік (MBC) концентрациясының нәтижелерін келтірілген.

Кесте 26 – Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактысының және құрғақ экстрактысының ең төменгі ингибирлеуші (MIC) және бактерицидтік (MBC) концентрациясының нәтижелері

Өсімдік экстрактысы	Дәрмене жусан шөбінің құрғақ экстрактысы			Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактысы		
Микроағзалар	MIC (мг/мл)	MBC (мг/мл)	MBC/MIC ratio	MIC (мг/мл)	MBC (мг/мл)	MBC/MIC ratio
Грам-оң бактериялар						
1	2	3	4	5	6	7
Staphylococcus aureus ATCC25923	20	>20	nd	2,5	20	8
Staphylococcus aureus ATCC6538	5	>20	nd	5	>20	nd
Staphylococcus aureus ATCC43300	5	>20	nd	2,5	10	4
Staphylococcus epidermidis ATCC12228	20	>20	nd	10	10	1
Micrococcus luteus ATCC10240	5	>20	nd	2,5	10	4
Bacillus subtilis ATCC6633	20	20	1	2,5	5	2
Bacillus cereus ATCC10876	5	>20	nd	5	>20	nd
Streptococcus pyogenes ATCC19615	0,625	5	8	0,625	5	8
Streptococcus pneumoniae ATCC49619	0,625	1,25	2	1,25	1,25	1
Streptococcus mutans ATCC25175	0,625	10	16	0,31	5	16
Грам-теріс бактериялар						
Escherichia coli ATCC25922	10	>20	nd	20	20	1

26 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Proteus mirabilis ATCC12453	10	>20	nd	20	20	1
Klebsiella pneumoniae ATCC13883	20	>20	nd	20	>20	nd
Pseudomonas aeruginosa ATCC9027	>20	>20	nd	10	20	2
Зеңдер						
Candida albicans ATCC102231	10	10	1	5	10	2
Candida albicans ATCC2091	10	10	1	5	10	2
Candida parapsilosis ATCC22019	10	10	1	5	10	2

26-шы кестеден көрініп тұрғандай дәрмене жусанының құрғақ және көмірқышқылды экстрактылары стрептококктарға эффективтілігі тиімді.

Құрғақ экстрактының ең төменгі тежегіш концентрациясы барлық стрептококтарға 0,625 мг/мл құрады, қатысты, ал көмірқышқыл экстрактысы ең төменгі тежегіш концентрациясы *Streptococcus mutans* ATCC25175 0,31 мг/мл құрады, *Streptococcus pyogenes* ATCC19615 үшін 0,625 мг/мл және 1,25 мг/мл үшін *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619, тиісінше. Грамм теріс таяқшаға қатысты құрғақ және көмір қышқылды экстрактілер кем тиімді болып, ол 10-нан 20 мг/мл құрады. Көмірқышқылды экстракт қатысты *Candida* түріне зеңдерге ең жоғары тиімділігін көрсете білді, минималды тежегіш концентрациясы 5 мг/мл құрады. Дәрмене жусан шөбінің құрғақ және көмірқышқылды экстрактілері инфекцияға қарсы жаңа препараттар ретінде одан әрі зерттеу үшін перспективалы болып қарастырылды.

5.6 Гельминттерге қарсы белсенділігін анықтау

Гельминттерге қарсы белсенділігін анықтау Польша мемлекетінің Люблиннің медицина университетінің биология және генетика кафедрасында жүргіздік (Қосымша Т). Зерттеу барысында көмірқышқылды экстракттың 70 % этанол еріткішімен әр түрлі қатынасында (Кесте 27) және 70 % этанолдың (кесте 27) гельминттерге қарсы белсенділігін алып тастау үшін бақылау ретінде, сонымен қатар экстракт құрамындағы сантониннің мөлшеріндей, таза сантониннің белсенділігін зерттедік [181,182].

Кесте 27 – Көмірқышқылды экстрактысының әр түрлі мөлшерін құрттарға қарсы белсенділігін анықтау (24 сағаттан кейін)

Экстракт - 0,037 мг/мл (37 мкг/мл)		
Тәжірибе жасалған күні	Тірі құрттар (%)	Өлі құрттар (%)
24-25.01.2017	17	83
26-27.01.2017	11	89
30-31.01.2017	30	70
Орташа мәні	19,33	80,66
Экстракт - 0,0615 мг/мл (61,5 мкг/мл)		
Тәжірибе жасалған күні	Тірі құрттар (%)	Өлі құрттар (%)
24-25.01.2017	15	85
26-27.01.2017	6	94
30-31.01.2017	9	91
Орташа мәні	10	90
Экстракт - 0,0925 мг/мл (92,5 мкг/мл)		
Тәжірибе жасалған күні	Тірі құрттар (%)	Өлі құрттар (%)
24-25.01.2017	10	90
26-27.01.2017	5	95
30-31.01.2017	2	98
Орташа мәні	5,66	94,33
Экстракт - 0,175 мг/мл (175 мкг/мл)		
Тәжірибе жасалған күні	Тірі құрттар (%)	Өлі құрттар (%)
24-25.01.2017	0	100
26-27.01.2017	0	100
30-31.01.2017	0	100
Орташа мәні	0	100

Кестеде көрініп тұрғандай экстракттың мөлшерін ұлғайтқан сайын құрттарға қарсы белсенділігі артқаны көрініп тұр.

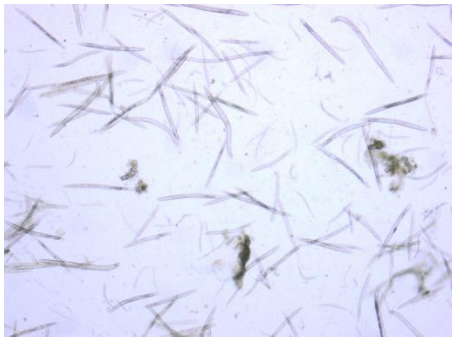
Кесте 28 – 70 % этанол мен сантониннің әртүрлі мөлшерін құрттарға қарсы белсенділігін анықтау (24 сағаттан кейін)

70% этанол мөлшері, %	Тірі құрттар, (%)	Өлі құрттар, (%)	Сантонин мөлшері, мг/мл	Тірі құрттар,(%)	Өлі құрттар, (%)
1	2	3	4	5	6
0,66	98	2	0,05	81	21
	97	3		82	22
	88	12		78	18
Орташа мәні	94,33	5,66	Орташа мәні	80	20
1,11	95	5	0,1	72	30
	90	10		71	29
	87	13		70	28
Орташа мәні	90,66	9,33	Орташа мәні	71	29
1,66	80	20	0,2	63	35
	64	36		63	37
	78	22		65	35

28 – кестенің жалғасы

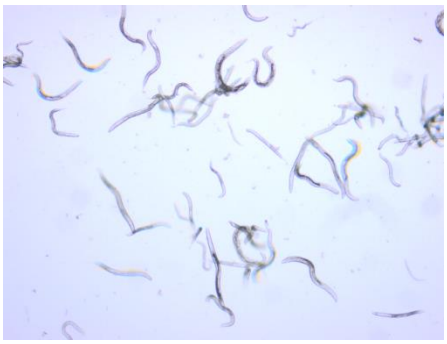
1	2	3	4	5	6
Орташа мәні	74	26	Орташа мәні	64	36
3,33	80	20	0,4	60	40
	85	15		61	41
	80	20		60	39
Орташа мәні	81,66	18,33	Орташа мәні	60	40

28 кестеде көрініп тұрғандай 70 % этанолда максималды ингибирлеу 18,33 % көрсетеді, ал таза сантониннің 0,175 мл/мл экстрактысын баламалап алған 0,4 мг/мл мөлшері максималды құрттарды өлтіруі 40 % тең. Гельминтке қарсы белсенділік тек экстракт құрамындағы сантониннің ғана емес, сонымен қатар фитосубстанция құрамындағы терпеноидтармен бірге кешенді әсер көрсететіні негізделген.

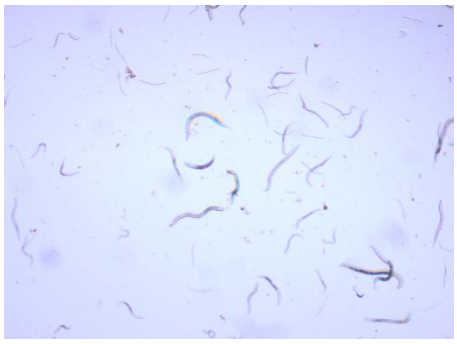


Сурет 82 – CO_2-экстракт 0,175 мг/мл

Сурет 83 – CO_2-экстракт 92,5 мкг/мл



Сурет 84 –70 % этанол бақылау тобы



Сурет 85 – Сантониннің мөлшері 0,4 мг/мл

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

Осылайша, дәрмене жусан көмірқышқылды экстрактысының уыттылығын анықтауға арналған морфологиялық зерттеулер келесідей қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Тәжірибелік жануарлардың ішкі ағзаларының морфологиялық өзгерістері ағзаның зақымдалуынсыз тін ісінуімен сипатталды. Бірақ, тышқандарға енгізілетін препараттың мөлшерін арттырған кезде

микроскопиялық зерттеулер қан тамырларының қанға толуы сияқты қанайналым бұзылыстарының белгілерін анықтады.

Экспериментті жүргізудің барлық сатыларында жануарлар өлімі байқалмады. Зерттелетін субстанцияның $ЛД_{50}$ бірреттік асқазан ішіне енгізгендегі дозасы 5000 мг/кг асты және оларды аз уытты субстанциялар қатарына V класс уыттылығына жатқызуға болады.

Дәрмене жусан экстракттың антиоксиданттық белсенділігін зерттей келе $ТК_{50}$ 5,09 мкг/ мл тең болды, антиоксиданттық белсенділігі бар стандартталған *Gingko biloba* шөбінің мәнге $ТК_{50}$ 40.7272 мкг/мл ие, бұл тесттен дәрмене жусан біршама төмен мәнге ие, *Gingko biloba* қарағанда 8 есе белсенді. Бұл дегеніміз дәрмене жусан күшті антиоксиданттық қабілетке ие өсімдік болып табылады.

CO_2-экстракты, гексан сығындысы, дихлорметан сығындысы, сантонин және 1,2,4-циклогексантриол (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) ыстық тітіркендіргіштерге бастапқы шарттардың күшеюі байқалды, бақылау деңгейінде жансыздандырғыш қасиеттері болатынын болжамдайды. Дәлелді нәтижелер көрсеткен барлық өңделген топтар морфиннің оң бақылауымен салыстырғанда ауру сезіміне жоғары төзімділікті көрсетті.

Құрғақ экстракттың ең төменгі тежегіш концентрациясы барлық стрептококтарға 0,625 мг/мл құрады, қатысты, ал көмірқышқыл экстрактысы ең төменгі тежегіш концентрациясы *Streptococcus mutans* ATCC25175 0,31 мг/мл құрады, *Streptococcus pyogenes* ATCC19615 үшін 0,625 мг/мл және 1,25 мг/мл үшін *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619, тиісінше. Грамм теріс таяқшаға қатысты құрғақ және көмір қышқылды экстрактілер кем тиімді болып, ол 10-нан 20 мг/мл құрады. Көмірқышқылды экстрактысына қатысты *Candida* түріне зеңдерге ең жоғары тиімділігін көрсете білді, минималды тежегіш концентрациясы 5 мг/мл құрады. Дәрмене жусан шөбінің құрғақ және көмірқышқылды экстрактілері инфекцияға қарсы жаңа препараттар ретінде одан әрі зерттеу үшін перспективалы болып қарастырылды.

Көмірқышқылды экстракттың 0,4 мг/мл мөлшері гельминттерге белсенділік көрсетіп, 24 сағатта тежегіш белсенділігі 100 % болды.

6 «АРТЕГОН» ШАРТТЫ АТАУЫМЕН ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІ

6.1 Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ветеринария саласында гельминттерге қарсы дәрілік заттардың сегментін талдау

Ветеринарлық пайдалануға арналған дәрілік препараттардың Қазақстандық фармацевтикалық нарығы белсенді түрде қалыптасып, дамуда. Отандық ветеринарлық өндірістер тарапынан бәсекелестіктің болмауына байланысты, ветеринарлық препараттар нарығының біраз бөлігін шет ел өнімдері алды. Елдің нарықтық экономикаға өтуіне және жануарлар өсірумен айналысатын жеке меншік жүйелердің түрлі формалардың пайда болуына байланысты жануарларды дәрілік заттармен қамтамасыз ету ветеринарияда маңызды және өзекті мәселеге айналды (немесе ветеринарлық медицинада) – ол медицинаға ең жақын ғылым болды және болып қалады, және жануарлардың ауруларын анықтап, олардың алдын-алумен айналысады. Ежелде ветеринарияда, медицинада қолданылған дәрілерді қолданған, себебі адамдар мен жануарлардың көптеген аурулары ұқсас болып келеді. Сол үшін жануар өсіретін жүйелерді тиімді дәрілік заттармен қамтамасыз етуді жақсарту және дамыту адамдарды көптеген аурулардан шектеуі мүмкін және сонымен бірге шығарылып жатқан қоректік заттардың саны мен сапасын жақсартуға қол жеткіземіз.

Паразиттік (инвазиялық) аурулар – жануар текті қоздырушылармен берілетін, адамдар мен жануарлардың ауруларының ең үлкен тобы.

Жануарлардың паразиттік аурулары ҚР кең таралған және айтарлықтай экономикалық шығынға алып келеді, себебі жануарлардың денсаулығын сақтау жануарларды өсіру шаруашылығының міндетті шарты болып табылады. Жануар өнімдері жоғары сапа өндірісінің қоры ғана емес, сонымен қатар көптеген фермерлер, үшін пайда көзі және дамушы елдердің мал шаруашылығының негізі болып табылады. Экономикалық өсім жануар өнімдерін пайдаланудың артуымен сипатталады. Көптеген дамушы елдерде мал шаруашылығы маңызды болып келеді.

Ірі қара мал мамандандырылған, фермерлік және ауыл шаруашылықтарында қарапайым нематодалармен және эктопаразиттермен түрлі деңгейде инвазияланған, және оған көптеген факторлар әсер етеді.

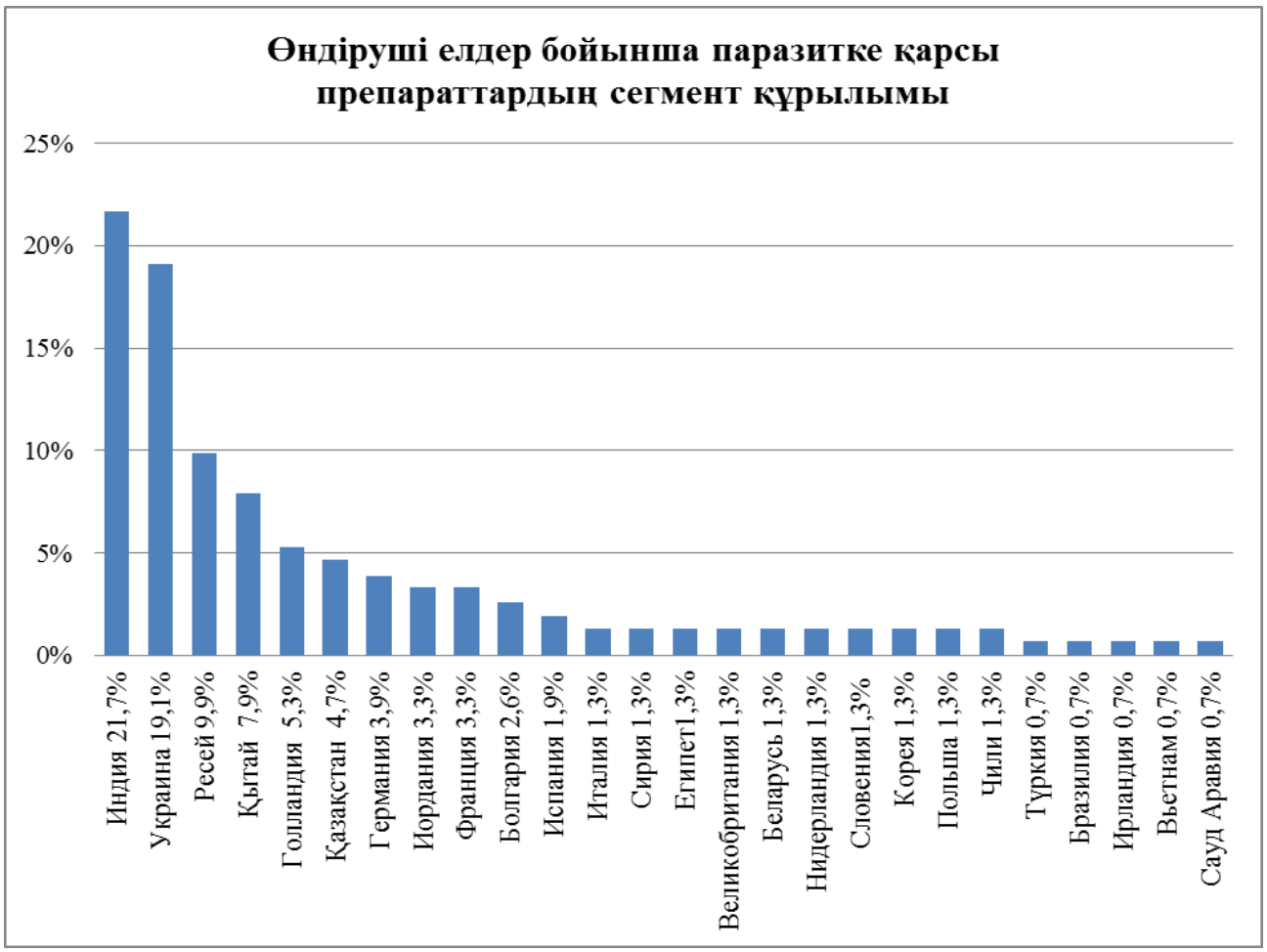
Инвазиялық ауруларға қарсы қазіргі таңға дейін антигельминттік препараттар: сантонин, гексохлорэтан, флорланған натрий тұзы, пиперазин қолданылып келетіндігі жайында әдебиеттерде мәліметтер келтірілген. Осы ауруларға антигельминттік әсерге ие, дәрілік өсімдіктерді пайдалану зерттелмеген. Соңғы жылдары кейбір дәрілік өсімдіктер мен олардың химиялық препараттармен араласпаларының гельминтоздарға қарсы антигельминттік әсерлері зерттелуде. Осы препараттарды тәжірибеде пайдалану бойынша ұсыныстар жасап шығарылды. Зерттеу нәтижелері антигельминттік дәрілік өсімдіктерді гельминтоздарға қарсы емдеуде тиімділіктерін зерттеу қажеттігін көрсетті.

Инвазия түрінде кездесетін, гельминтоздардың кең таралуын ескере отырып, мал шаруашылығында емдеу-профилактикалық іс шараларды дұрыс орындау үшін тиімділігі жоғары отандық антигельминттік препараттар мен жеткілікті мөлшерде, қол жетімді бағамен шығарылатын препараттардың қажет ендігі анықталды.

Жануарлардың паразиттік ауруларымен күресудің дәстүрлік әдістері, яғни химиятерапевттік препараттарды (антигельминттік) пайдалану төмендеуде, себебі гельминттерде оларға резистенттілік дамуда және химиялық препараттардың қалдықтары мал шаруашылық өнімдеріне түсу қаупі туындауда. Гелминтоздармен күрестің ең кең тараған түрлері өсімдік экстракттарын пайдалану болып табылады – олар гельминттердің табиғи жаулары.

Жануарлардың инвазиялық ауруларының қоғамдық маңызы, жануарлар жиі адам, ал соның ішінде балалардың ауруларын тасымалдаушы болуымен түсіндіріледі. ДДСҰ мәліметтері бойынша асқорту жүйесі ауруларының 65 % инвазияның токсикалық әсерімен туындайды. Жанарлардың инвазиялық ауруларының құрылымында бірінші орынға эхинококкоз, фасциолез, дикроцелиоз, диктиокалеоз, альвеококкоз алады. Ауру жануарлардың 80-85 % инвазиялық ауруларды құрайды. Айта кету керек, жиі инвазиялық аурулар жасырын түрде, гельминт тасымалдаушы түрінде болады. Ветеринарлық препараттарды өндіру кезінде сапаны бақылау жүзеге асырылады, ол ветеринарлық препараттар, азықтар мен азықтық қоспалар, сонымен қатар құрамында антибиотиктері, гормондар мен биологиялық стимулянттар бар дәрілік препараттар мен азықтық қоспалар сериясына (партиясы) сәйкесінше жүргізіледі, ветеринарлық нормативтер талаптары (ары қарай-Ережелер) Қазақстан Республикасының «Ветеринария жайында» заңының 24 бабы 5 тармағына сәйкес жасалған және ветеринарлық препараттар, азықтар мен азықтық қоспалар, сонымен қатар құрамында антибиотиктері, гормондар мен биологиялық стимулянттар бар дәрілік препараттар мен азықтық қоспалар сериясына (партиясы) бақылаудың ортақ ретін орнатады.

Біз жүргізген зерттеулер нәтижесінде, ветеринарлық қолданысқа арналған паразиттерге қарсы дәрілік заттардың нарығында отандық өндірушілер үшін 4,7 % бөлігі, шет ел өндірушілері үшін - 95,3 % тиесілі екендігі анықталды (Сурет 86).



Сурет 86 – Ветеринариялық қолдану үшін фармацевтикалық нарығында отандық және шетелдік өндірушілердің паразитке қарсы ДЗ

Сурет 86 көріп тұрғанымыздай отандық өндірушілер инвазиялық ауруларға қарсы 7 (4,7 %) препарат шығарады. Шет ел өндірушілері 159 (95,3 %) ветеринарлық қолданыс үшін паразиттерге қарсы дәрілік заттар шығарады.

Инвазиялық аурулар үшін ветеринарлық препараттардың отандық өндірушілеріне (4,7 %): ЖШС НПЦ «БиоВет», ЖШС «Вита-СТ», ЖШС «Эпсилон», ЖШС НПП «Антиген», ЖШС «AVI-vet», ЖШС «Казнутривет», ЖШС «КРКА Казахстан» , ЖШС «Ветбиофарм», ЖШС «Паритет», ЖШС «Excellent Group International» жатады.

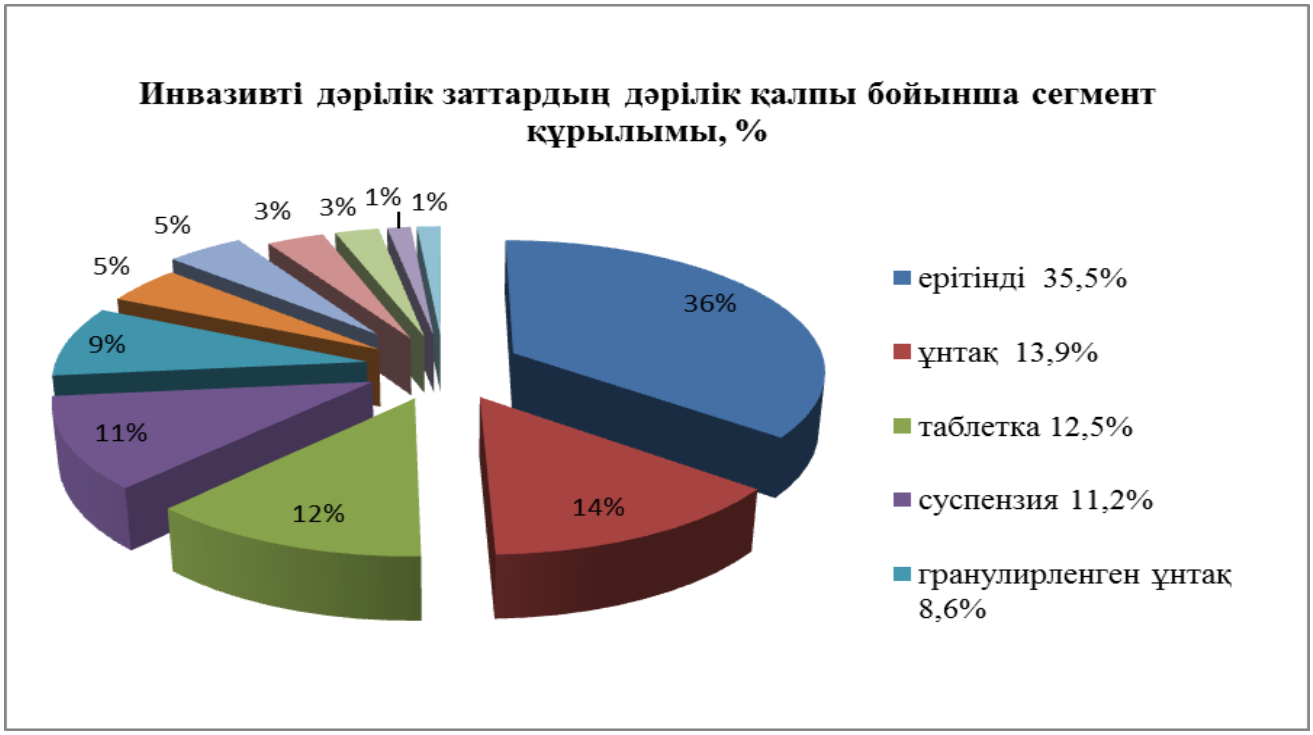
Кесте 29 – Нарық үлесі 3 % - дан артық шетелдік және отандық өндірушілер

Мемлекет	Жалпы саны	Нарықтың ортақ үлесі ,%
1	2	3
Үндістан	32	21,7
Украина	29	19,1
Ресей Федерациясы	14	9,9
Қытай	12	7,9
Голландия	10	5,3

29 – кестенің жалғасы

1	2	3
Қазақстан	7	4,7
Германия	6	3,9
Иордания	5	3,3
Франция	5	3,3

29 кестеде көрсетілген мәліметтер бойынша, ветеринарлық қолданысқа арналған паразиттерге қарсы дәрілік заттардың 8 өндіруші елдердің тауарларымен сипатталады. Қазақстан Республикасында бұл топтың дәрілік заттарын ұсыну бойынша көшбасшы: Индия – 21,7 %, Украина – 19,1 %, Ресей Федерациясы – 9,9 %, Қытай – 7,9 % болып табылады.



Сурет 87 – Паразитке қарсы дәрілік заттардың дәрілік қалып бойынша сегмент құрылымы, %

87-ші сурет мәліметтерінен көріп отырғанымыздай, ең кең таралған дәрілік форма сұйық дәрілік форма - ерітінділер, ұнтақ және таблеткалар (35,5 %, 13,9 % және 12,5 %) болып табылады, себебі бірнеше артықшылықтарға ие:

- дәрілік заттар ұнтақтарға қарағанда жылдам әсер етеді, себебі сіңу жүзеге асады;
- заттар еріген күйде қоздырушы әсері төмен болады;
- қолданылудың кең спектрі;
- дайындалу жылдамдығы;
- қолданудың ыңғайлылығы.

Ең аз таралған дәрілік форма гранулаланған ұнтақ болып табылады (8,6 %).

Кемшіліктері:

- асқорту сөлінің әсерінен еріп кетеді;
- шырышты қабатқа қоздырғыш әсер етеді;
- сұйық формалармен салыстырғанда баяу әсер етеді;
- сақтау кезінде кейбір заттар жұтылады немесе ылғалдылықтарын жоғалтады, көгеріп немесе желденіп кетеді;
- иісі бар және бояғыш заттарды ұсынған кезде арнайы қаптама қажет.

Зерттеу нәтижелері бойынша, ветеринарлық қоданысқа арналған паразиттерге қарсы дәрілік заттардың нарығында отандық өндірушілер үшін 4,7 % бөлігі, шет ел өндірушілері үшін - 95,3 % тиесілі екендігі қорытындылай аламыз. Бұл жерден көретініміз, жергілікті өндірісті арттыру қажет, себебі фармацевтикалық нарықтың қарқынды дамуы оның өмірлік приоритеттерімен анықталады. Фармацевтикалық нарық кез-келген елдің маңызды экономикалық секторы болып табылады және оның экономикалық, қоғамдық даму деңгейінің, халықының өмір сүру жағдайының көрсеткіші болып табылады. Елдегі фармацевтикалық өндірістің жақсы дамуын, оның экономикасының жоғары инновациялылығының көрсеткіші деп санайды. Өндірісті жақсарту және сыртқы орта жағдайларының нашарлауымен байланысты аурулардың эволюциясы және олардың емдеудің тиімді жолдары маңызды мәселеге айналуда. Дәрілік заттарды іздеудің ең тиімді әдістерінің бірі Қазақстан флорасын зерттеу болып табылады және оның қорлары жеткілікті. Мұндай әдіс ұзақ уақыттық сенімді шикізат базасымен қамтамасыз етеді, осы өсімдік ресурстарын тиімді пайдалануға мүмкіндік береді және дәрілік өсімдік шикізаттары мен олардың негізінде жасалған дәрілік заттардың ассортиментін кеңейтуге мүмкіндік береді [183, 184].

6.2 «Артегон» таблеткаларының құрамын және технологиясын жасау

Клиникаға дейінгі сынаулар нәтижесінде фармацевтикалық өнімнің бір реттік және тәуліктік мөлшері анықталды: бір реттік мөлшері – дене салмағының 7 мг/кг-нан бастап 1,6 г/кг-ға дейін, тәуліктік мөлшері – 21 мг/кг-нан бастап 5 г/кг-ға дейін. Минималды бір реттік мөлшердің тиімділігі Фюллеборн бойынша флотация әдісімен дәлелденді, *Rhabditis sp.* құрттарға қарсы тиімділігін көрсетті.

Белсенді субстанцияның физика-химиялық және фармако-технологиялық қасиеттеріне сәйкес ылғалды түйіршіктеу әдісі таңдап алынды. Толықтырғыш ретінде тексерілді: 80 және 200 маркалы лактоза (DFE Pharma, Үндістан), 101 және 102 маркалы микрокристалды целлюлоза (DFE Pharma, Үндістан), гидроксипропилцеллюлоза HPC-L (Nippon Soda, Япония), кальций гидрофосфаты (Bodenheim, Германия), коллидон (IMCoPharma, Германия) және олардың комбинациялары (Кесте 30).

Кесте 30 - Толықтырғыштардың технологиялық қасиеттері

Толықтырғыш	Фракционды құрамы, %					Үйілген масса, кг/м3	Себілгіштігі, г/с	Ныгыздалуы, кг
	>1,0 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	<0,1 мм			
Лактоза моногидраты 80	0,4	17,4	50,7	6,3	9,28	550 ±25	3,56 ±0,5	8,8 ±0,8
Лактоза моногидраты 200	0,6	7,7	8,5	77,8	5,36	740 ±25	2,60 ±0,3	5,5 ±0,1
МКЦ 101	0,3	12,4	60,7	16,3	10,28	550 ±25	3,56 ±0,5	8,8 ±0,8
МКЦ 102	6,7	69,3	25,0	25,0	50,0	550 ±20	4,60 ±0,3	8,0 ±0,3
Гидроксипропилцеллюлоза HPC-L	-	-	-	-	100,0	580 ±20	4,00 ±0,3	8,0 ±0,3
Кальций гидрофосфаты	-	5,0	10,0	25,0	75,0	380 ±10	3,50 ±0,5	9,0 ±0,8
Коллидон	-	25,0	3,0	12,3	15,0	280 ±10	4,50 ±0,5	7,0 ±0,8
МКЦ 101 + Лактоза моногидраты 80	**9,6**	**62,8**	**26,6**	**0,8**	**0,2**	**737 ±20**	**3,50 ±0,2**	**7,1 ±0,1**
МКЦ 102 + Лактоза моногидраты 200	9,4	59,0	16,0	4,0	75,0	380 ±10	3,50 ±0,5	9,0 ±0,8

Әртүрлі құрамды толықтырғыштарға келесідей фармако-технологиялық көрсеткіштерге сәйкес зерттеулер жасалды: фракционды құрам, себілгіштік, үйілген масса, ныгыздалуы. Алынған мәліметтерге сәйкес эксцепиенттердің оңтайлы композициясы алынды: «DFE Pharma» үнді фирмасымен өндірілген лактозаның 80 маркалы және МКЦ 101 маркалы түрі (1:3), құрамында аздаған мөлшерде шаң тәрізді фракция болады, қанағаттанарлық деңгейде себлгіш, тиісті көлемді және ныгыздалғыштығымен сипатталады.

Эксперименталды түрде дәлелденгендей, белсенді субстанция этил спиртінде жақсы ериді, сулы-спиртті ерітінділерде аз ериді, тазартылған суда нашар ериді. Осыған байланысты бірнеше ылғалдандырғыштар құрамы зерттелді: 96 % этил спирті, поливинилпирролидон мен коллидон ерітіндісі 1-ден 20 %-ға дейінгі концентрациялары, 96 % этил спиртін қолдану арқылы (кесте 31). Еріткіш ретінде 96 % этил спиртін қолдану аз уыттылығына, белсенді субстанцияны жоғары еріткіштік қабілетіне, жартылай өнімді дайындаудың уақытын оңтайландыратын жоғары ұшқыштығына негізделген.

Кесте 31 – Әр түрлі ылғалдандырғыштарды қолданып, дәрмене жусаны сығындысы негізінде алынған түйіршіктердің технологиялық қасиеттері

Түйіршіктенетін массаның құрамы	Ылғалдандырғыш	Түйіршіктің көлемімен фракция 0,2-3,0 мм, %	Себілгіштігі, г/с	Үйкелу кезіндегі беріктігі, %	Нығыздалғыштығы, кг
Дәрмене жусанының сығындысы: лактоза моногидрат 80 + МКЦ 101	96% этил спирті	**88±6**	**7,5±0,3**	**98±2**	**8,0±0,5**
	1 % ПВП	80±3	3,5±0,3	88±3	7,2±0,2
	1% коллидон	86±3	4,8±0,3	90±5	7,7±0,1
	10% ПВП	82±5	5,8±0,2	92±4	7,8±0,2
	10% коллидон	83±6	6,7±0,4	94±4	7,2±0,3
	20% ПВП	80±6	5,5±0,3	95±3	7,4±0,2
	20% коллидон	84±5	3,5±0,3	95±3	7,6±0,3

Зерттеулер ылғалдандырғыш ретінде 96%-дық этил спирті мен 1%-дық поливинилпирролидон мен коллидон ерітіндісін қолданып алынған түйіршіктің оңтайлы фармако-технологиялық қасиеттерін көрсетті. Түйіршіктердің басқа нұсқалары қатты болды, түйіршіктеудің себілгіштігін төмендеуінің себебінен құрғақ түйіршіктеудің майда фракциялары түзілді, алынған таблеткалардың престелгіштігі мен беріктігі өзгерді. Оңтайлы ылғалдандырғыштарды қарастыра отырып, өнімнің құнын төмендету мақсатында, технологиялық үрдістің сатысын азайту үшін, жалпы технологиялық үрдістің оңтайлануына әкелетін 96 %-дық этил спирті таңдалды.

Сырғанатқыш және антифрикционды заттар ретінде тальк, микронизирленген каолинит, стеарин қышқылы, магний стеараты және олардың комбинациялары қолданылды (кесте 32). Түйіршіктердің сырғанауын жақсартатын, түйіршіктер арасындағы электростатикалық кернеуді болдырмайтын оптималды құрамы таңдап алынды № 4, себілу тығыздығы сияқты, нығыздалғыштығы, үйкелгіштігі сияқты фармако-технологиялық сипаттамалардың параметрлері сақталды, бұл жағдайда таблеткалардың ыдырауы 10 минуттан аспады. Еру көрсеткіші белсенді заттың босап шығу максимумы 7 минутты қамтыды. Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді қалыпты, сызығы мен фаскасы бар. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар. Таблеткалардың орташа массасы 0,550 г ± 10 %.

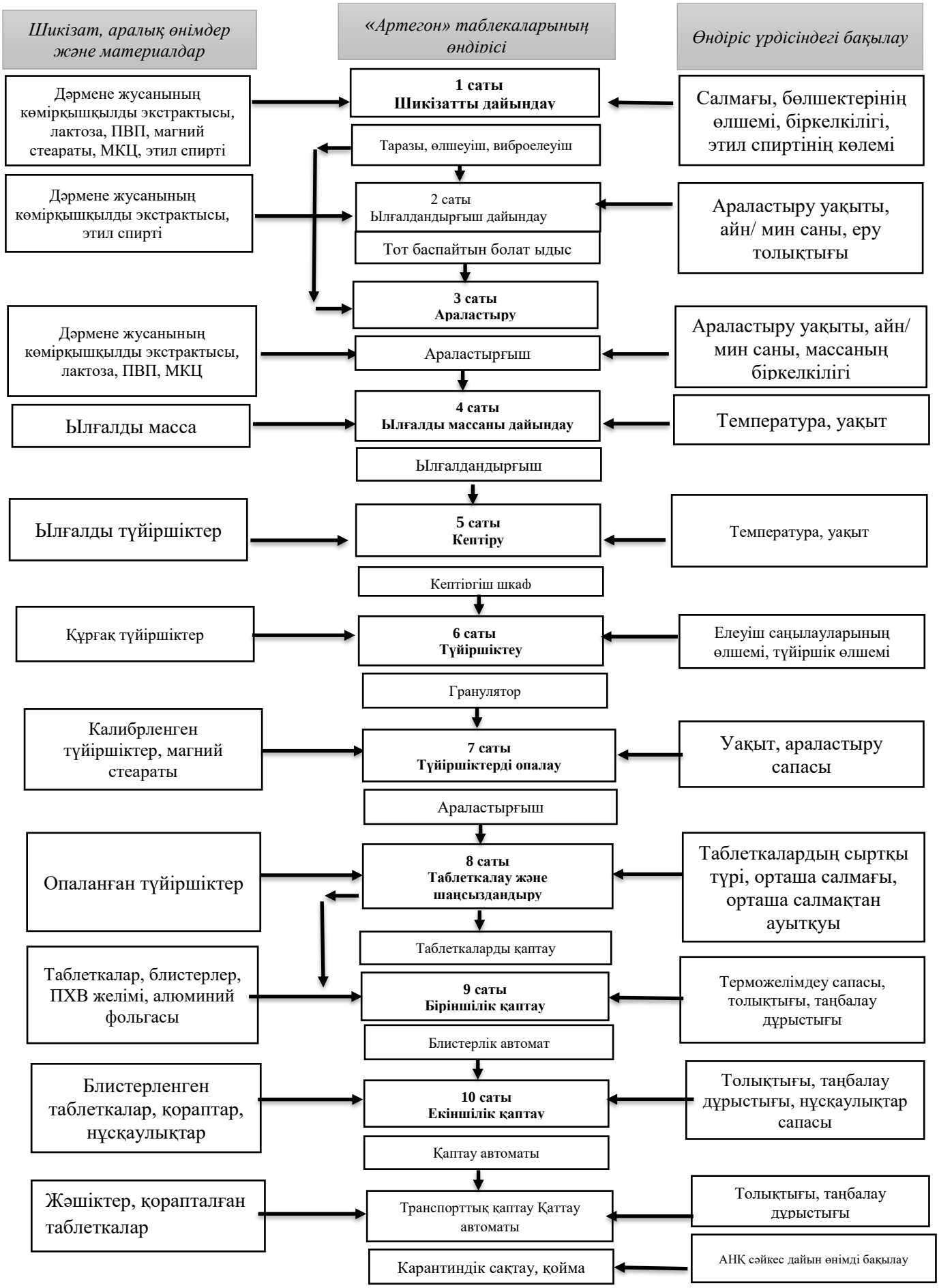
Кесте 32 – Дәрмене жусан шөбінің экстрактысы бар таблетка құрамы

Құрамына кіретін ингредиенттердің атаулары	Құрамы, мг					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Дәрмене жусанының сығындысы	6.5	6.5	6.5	**6.5**	6.5	6.5

32 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
Этил спирті 96 %	0.07	0.07	0.07	**0.07**	0.07	0.07
МКЦ 101	131.73	131.73	134.5	**134.5**	130.35	130.35
Лактоза 80	395.2	395.2	403.43	**403.43**	391.08	391.08
Тальк	16.5					16.5
Микронизирленген каолинит		16.5			16.5	
Стеарин қышқылы			5.5			
Магний стеараты				**5.5**	5.5	5.5
Барлығы	550	550	550	550	550	550

«Артегон» таблеткаларының технологиялық үрдісі келесідей технологиялық сатылардан тұрады: шикізатты дайындау, ылғалдандырушыны дайындау, арасластыру, ылғалдандыру, кептіру, түйіршіктеу, опалау, таблеттеу, шаңсыздандыру, орамдау (Сурет 87). Технологиялық үрдістің алдында шикізаттың сапасын бағалау жүргізіледі, қажет жағдайда фракционды құрам біртекті болмаса елеу сатысы жүргізіледі.



Сурет 88 – «Артегон» таблеткаларын өндірудің сызба-нұсқасы

Ылғалдандырушыны дайындау сатысы 25 ± 5 айналым/мин жағдайында 40 минут бойы этил спиртін дәрмене жусан көмірқышқылды экстрактысымен араластыру арқылы жүргізіледі. Алынған ерітінді тұтқыр біртекті консистенцияға ие. Араластырғышқа паралельді түрде 100 айналым/мин 15 минут бойы араластыра отырып, лактоза мен МКЦ регламенттелген мөлшерін салады. Алынған массаға порционды түрде ылғалдандырғыш құйып, 60 минут бойы сол технологиялық параметрлерде массаны гомогенизациялайды. Алынған ылғал түйіршіктерді кептіргіш шкафта 45±2 °С температурада 3 сағат бойы түйіршіктерді үздіксіз айналдыра отырып кептіреді. Уақыт өткен соң алынған құрғақ массаның 4,5 %-дан аспайтын шамадағы ылғалдылығын анықтайды. Кейін алынған массаны тесігінің өлшемі 3 мм болатын гранулятор арқылы өткізеді. Араластырғышта 20 ±5 айналым/мин 30 минут бойы магний стеаратының регламенттелген мөлшерін салып опалайды. Опаланған түйіршіктерді таблетпресте бекітілген шарттарда престейді, алынған таблеткаларды шаңсыздандырып, АУТ қондырғысында конвалюталық қаптамада немесе басқа орамдау нұсқаларында орамдайды. «Артегон» дайын таблеткаларын алу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС кәсіпорнына акт ретінде енгізілді (Қосымша Д).

Дайын таблеткалардың сапасын бағалау келесі сапа параметрлері бойынша жүргізіледі: сипаттамасы, идентификациясы, орташа массасы, ыдырауы, үйкелуі, сандық анықтауы, микробиологиялық тазалығы.

Осылайша, дәрілік қалыптың оңтайлы құрамы мен технологиясы алынды. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес: сапа спецификациясы, тәжірибелік-өнеркәсіптік регламент және технологиялық үрдістің валидациясы, «Артегон» шартты атауымен шығарылған таблеткалардың орамдалуы жүргізілді.

6.3 «Артегон» таблеткаларының сапа критерийлері және стандартизациясы

ҚР МФ қолданыстағы басылымына сәйкес АНҚ әзірленді (Қосымша Ф). АНҚ келесі бөлімдер енгізілді: сипаттамасы, идентификациясы, орташа массасы және біркелкі массасы, ыдырағыштығы, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтау, қаптау, таңбалау, тасымалдау, сақтау және сақтау мерзімі.

Барлық сапа көрсеткіштері ұсынылған сапа спецификациясында көрсетілген (Кесте 33).

Кесте 33 – «Артегон» таблеткаларының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді қалыпты, сызығы мен фаскасы бар. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар	ҚР МФ I, т. 1, *1.1* «Таблеткалар» мақаласы

33 – кестенің жалғасы

1	2	3
Идентификациясы - сантонин	Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында ақшыл-қоңыр түсті дақ пайда болу керек, оның Rf мәні шамамен 0,91. Бақылау ерітіндінің хроматограммасында сәйкес ақшыл-қоңыр түсті дақ, сонымен қатар сәйкес келетін Rf мәні болу қажет.	ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, *2.2.27*
Орташа массасы және біркелкі массасы	555 мг нан 645 мг дейін.	ГФ РК I, т. 1, *2.9.5*
Ыдырағыштығы	Тазартылған суда Р 15 мин көп емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.9.1*
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет. - Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ I, т. 1, *2.6.12* және т. 2, *2.6.13*
Сандық анықтау: - сантонин	5 тен 14 мкг/табл	ЖЭСХ, ҚР МФ I, т. 1, *2.2.29*
Қаптау	Ұяшықсыз контурлы қаптамада	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90 сәйкес	МЕСТ 17768-90
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температусы 25 °С аспайтын жерде	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты түрде 2 жыл	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Гельминттерге қарсы зат	

6.4 «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу

Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 25 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60±5) % жағдайында жүргізілді. Дәрілік препаратты сақтау арнайы жүзеге асыру орамасында жасалды. (ТУ 9572-037-11624078-99 бойынша қағаз бен полиэтиленнен жасалған контурлы-шұңқырсыз орама). Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ай. «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС алынған үш тәжірибелік-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді (Кесте 34).

Кесте 34 - «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығына зерттеудің тәжірибе-өндірістік сериялары

Серия №	Сериялық көлемі	Шығарылған күні	Зерттеуге ұсынылған уақыты (айлармен)
01121216	99,9 кг	12 желтоқсан 2016	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
02151216	100,0 кг	15 желтоқсан 2016 ж	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
03201216	99,9 кг	20 желтоқсан 2016 ж	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.

Қосымша Х «Артегон» таблеткаларының физика-химиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған көрсеткіш кешендерін қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілді.

Сапа көрсеткіштері: сыртқы түрі, идентификация, орташа салмағы, орташа салмақтан ауытқу, мөлшерлі бірліктердің біркелкілігі, үгітілуге төзімділік, ыдырау, микробиологиялық тазалық, белсенді заттардың құрамы (сантонин мөлшері) көрсетілген.

Сақтау барысында сапалық көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістер байқалмады. Алты ай аралығында 25±2 °С температурада және тиісті ылғалдылық 60±5 % болған жағдайда «Артегон» таблеткаларын зерттеу кезеңінде құрамы бойынша тұрақты болды. Сандық және сапалық көрсеткіштерінде өзгерістер болмады.

Болжамды сақтау мерзімі 2 жыл болды.

6.5 «Артегон» таблеткаларын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі

Техника-экономикалық негіздеу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС базасында өндірілген «Артегон» таблеткаларынан жүргізілді.

Техника-экономикалық негіздемелер «Артегон» таблеткаларының өндірістік жобасына арналып құрастырылды. Өндірістік мекеме мен құрал-жабдықтар GMP талаптарына сай жүргізілді. Мекемедегі өнімнің сапасы мыналарға байланысты қамтамасыз етіледі [167]:

- Италия, Қытай, Германия, елдерінің қазіргі заманғы құрылғылары қолданылады;
- Өндірістік үрдістің барлық сатыларында қатаң түрде автоматтық бақылау жүйесі қамтылған;
- Соңғы өнімнің сапасын технологиялық бақылау жүргізілді.

«ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС базасынан алынған 2016 ж. желтоқсанға дейінгі шығын түрлерінің бағасы.

Өндірістік шығындарға келесілер жатады:

- Жұмыскерлердің (персоналдың) еңбек жалақысының үлесіне 6 %;
- Энергияны пайдалану, амортизациялық алымдар, жөндеу қоры сияқты басқа да шығындарға 13 %;

«Артегон» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі 35 кестеде келтірілген.

Бұл жобаны жүзеге асыру жылына 100000 қорап шығаруға мүмкіндік береді, бұл кезде:

- капиталды салымдардың қосындысы – 24200000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 24200000 теңге;
- таблеткалардың 1 блистері 24.20 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі таблеткалардың 1 блистерінің

Кесте 35 – «Артегон» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі

А. ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					10000 конвалют
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Шығын нормасы	Бағасы (теңге)	Құны
НЕГІЗГІ ШИКІЗАТ					
1	2	3	4	5	6
1	Дәрмене жусаны шөбінің көмірқышқылды экстрактысы	кг	0,65	25000	541666,66
2	Лактозы моногидрат 80	кг	40,34	2481,20	573556,43
3	МКЦ 101	кг	13,45	556,79	37444,12
6	Магний стеараты	кг	0,55	756,80	8324,80
Негізгі шикізаттың қорытындысы					1160992,01
КӨМЕКШІ МАТЕРИАЛДАР					
1	Қораптар	шт.	10000,00	12,00	120000
2	Қапшықтар	шт.	10	39.00	390
3	Штамптар	шт.	10	5000.00	50000
4	Медициналық қолдануға арналған нұсқаулықтар	шт.	10000	0,95	9500
5	Крафт қағазы	м	1	202,05	202.05
6	Скотч	м	820	1,95	1599
7	Топтық этикетка	шт.	170	0,78	132.6
8	Басқа көмекші материалдар			0.55	0.55
Көмекші материалдар қорытындысы					130 914,21
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы + аударым				500,00
2	Басқа да шығындар				100,00
Басқа шығындардың қортындысы					700,00
ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫНЫҢ ЖИЫНТЫҒЫ					1291906,22
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
Өндірістің өзіндік құн					1291906,22
Администраторлық шығындар				29%	374652,80
Коммерциялық шығындар				15%	193785,93
БАРЛЫҚ ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
В. ЖҮЗЕГЕ АСЫРУДЫҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫН ЕСЕПТЕУ					
Толық өзіндік құны					1860344,95
Минималды кіріс (рентабельдік)				30%	558103,48

35 – кестенің жалғасы

1	2
БАРЛЫҚ ЕСЕПТЕМЕНІҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫ 10000 конвалют	2418448,43
ЕСЕПТЕМЕЛІК ҚҰНЫ бір өнімнің бірлігі	241,18

Дәрмене жусан шөбі көмірқышқылды экстрактысымен жасалған таблеткалардың сатылымы кезіндегі жылдық пайда 20,35 теңге бойынша: 242*1000000=24200000 теңге;

- жылдық табыс 24200000-19285962=8814046 теңгені құрайды.

Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың сатылу мерзімі 14 формулаға сай есептеледі:

$$Т=К:П=24200000:8814046=2 \text{ жыл } 3 \text{ ай} \quad (14)$$

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

Алтыншы бөлім бойынша тұжырым

Зерттеу нәтижелері бойынша, ветеринарлық қолданысқа арналған паразиттерге қарсы дәрілік заттардың нарығында отандық өндірушілер үшін 4,7 % бөлігі, шет ел өндірушілері үшін - 95,3 % тиесілі екендігі қорытындылай аламыз. Бұл жерден көретініміз, жергілікті өндірісті арттыру қажет, себебі фармацевтикалық нарықтың қарқынды дамуы оның өмірлік приоритеттерімен анықталады. Ветеринариялық препараттарының, азық және азық қоспаларының мемлекеттік реестрінде тіркелген препараттардың ішінде дәрілік қалып ретінде таблеткалар алдынғы орында болуымен, дәлдік дозасымен және пайдалануға ыңғайлығымен таңдап алынды.

ЖШС «ДЗӨ «Жанафарм» кәсіпорнының да дәрілік қалыптың таблетка түрінде оңтайлы құрамы мен технологиясы алынды. Қазақстан республикасының Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес: сапа спецификациясы, тәжірибелік-өнеркәсіптік регламент және технологиялық үрдістің валидациясы, «Артегон» шартты атауымен шығарылған таблеткалардың орамдалуы жүргізілді.

«Артегон» таблеткаларының бір өнімнің өзіндік құны 241,18 теңгені құрады.

Алынған таблеткаларға сапа спецификациясы жасалынып, алты ай тұрақтылығы зерттелді. Осы уақыт аралығында ешқандай ауытқулар байқалған жоқ.

ҚОРЫТЫНДЫ

GACP тиісті тәжірибе талаптарына сай дәрмене жусан шөбі дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясы жасалды. Сантонин мен эфир майының жинақталу динамикасын зерттеу нәтижесі әртүрлі вегетация фазасындағы дәрмене жусан дәрілік өсімдік шикізатын жинаудың оңтайлы уақыты (шілде-тамыз айлары) екендігін көрсетті, онда белсенді зат сантонин - 2,5 % кем емес, эфир майы 1,57 %.

Шикізатты кептіруді ашық ауада, күн сәулесінің тік түсуінен қорғалған жерде, қоршаған орта температурасы 28±5 кезінде кептіргіш рамаларға жұқа қабатпен жаю арқылы жүргізу ұсынылды. Дәрмене жусан дәрілік өсімдік шикізатын сақтау 19.03.15 СанПиН № 232 ережелеріне сәйкес және ДЗ, ММБ және МТ сақтау, тасымалдау бойынша 24.04.15 ҚР ДСМ № 262 бұйрығына сәйкес 18 ^{0}С-ден аспайтын температурада жүргізу ұсынылады.

Дәрмене жусан шөбінің фармакопеялық және фармако-технологиялық параметрлерін анықтау барысында: идентификация, кептіргендегі масса шығыны 13 %, жалпы күлділік 9 %, хлорсутек қышқылында ерімейтін күлділік 2 % артық емес, микробиологиялық тазалығы және сантоннің 2,5 % кем емес болуы сандық анықтау және эффективті экстракциялау процессін болжап және нормирлеу үшін дәрмене жусан шикізатының технологиялық параметрлері: үлестік салмағы, көлемдік салмағы, үйілген массасы, кеуектілігі, бөлектілігі, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті анықталып, айтылған нәтижелеріне негізделе отырып *Artemisia cina* Berg. шикізатына ҚР МФ талаптарына сай стандартизацияланып АНҚ құрастырылды.

Artemisia cina Berg. өсімдік шикізатын толық экстракциялануына әсер ететін факторларды зерттеу негізінде активті зат сантониннің максималды шығымымен 3,75 % CO_2-экстракты алудың технологиясы әзірленіп ҚР МФ талаптарына сәйкес стандартизацияланды, алғаш рет *Artemisia cina* Berg. шөбінің CO_2-экстракттың фитохимиялық құрамы зерттелді. CO_2-экстракт құрамынан флавоноид және терпендер класына жататын екі жаңа зат бөлініп алынып, құрылысы мен құрамы ЯМР және масс спектроскопия әдістерімен анықталды. Активті зат сантоннің сандық анықтау әдістемесіне валидация жасалынып, валидация көрсеткіштерінің нәтижелері әдістеменің спецификациялығына, дұрыстығына, тұрақтылығына жүргізілген тестілердің шарттарын және талданатын аумақтағы желілік тәуелділігімен, дәлдігімен алынған көрсеткіштердің сипатталатынын көрсетті.

Токсикометриялық сынақтар нәтижесінде фитосубстанцияны уыттылығы V класына «Қауіптілігі аз заттарға» жатқызылды.

Дәрмене жусан шөбінің фитосубстанциясының фармакологиялық белсенділігіне зерттеулер жүргізіліп, нәтижесінде олардың антиоксиданттық қасиеті $ТК_{50}$ 5,09 мкг/ мл тең болып, антиоксиданттық белсенділігі бар зат екені анықталды, CO_2-экстрактысы, гексан және дихлорметан сығындысы, сантонин және 1,2,4-циклогексантриол (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил) ыстық тітіркендіргіштерге бастапқы шарттардың күшеюі байқалды, бақылау деңгейінде жансыздандырғыш қасиеттері болатынын болжамдайды.

Көмірқышқыл экстрактысы ең төменгі тежегіш концентрациясы *Streptococcus mutans* ATCC25175 0,31 мг/мл құрады, *Streptococcus pyogenes* ATCC19615 үшін 0,625 мг/мл және 1,25 мг/мл үшін *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619, тиісінше. Көмірқышқылды экстрактысына қатысты *Candida* түріне зеңдерге ең жоғары тиімділігін көрсете білді, минималды тежегіш концентрациясы 5 мг/мл құрады. CO_2-экстрактысы 0,4 мг/мл мөлшері *Rhabditis sp.* құрттарға белсенділік көрсетіп, 24 сағатта тежегіш белсенділігі 100 % болды.

Дәрмене жусан CO_2-экстрактымен «Артегон» шартты атауымен таблетка түрінде дәрілік қалып жасалынды. Таблеткалардың рационалды құрамы, оңтайлы технологиясы әзірленді және ҚР МФ талаптарына сәйкес стандартталды. Алынған өнімнің алты ай тұрақтылығы зерттелді, зерттеу нәтижесінде олар тиісті жағдайда сақтау температурасы (25±2 °С), салыстырмалы ылғалдылығы (60±2 °С) сақтау үрдісінде белсенді заттардың тұрақтылығын көрсетті.

Техника-экономикалық негіздемелер қорытындысы бойынша есептеулер негізінде «Артегон» таблеткалары №10 құнының бір орамы 241,18 теңгені құрады. Фармация және ветеринария саласында құнының қолжетімділігі, сондай-ақ бәсекелестікке қабілетті препарат қатарына жатқызуға болатыны анықталды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Рахимов К.Д. Развитие фитофармакологии в Казахстане: состояние и перспективы // Фармация Казахстана, специальный выпуск. - 2004. - №1. – С. 22-24.

2 2016 жылғы ветеринариялық бақылау және қадағалау қызметі ісінің қорытындысы // Ветеринарлық қауіпсіздіктің көрсеткіштері мен мақсаттары тіркелген**,** Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығының ресми-интернет ресурсы.

3 Қазақстан Республикасының 2007-2024 жылдарға арналған орнықты дамуға көшу тұжырымдамасы туралы Қазақстан Республикасы Президентінің 2006 жылғы 14 қарашадағы, №216 Жарлығы.

4 Адекенов С.М. Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов // Поиск и создание методов получения фитопрепаратов: сб трудов. – Алматы: Ғылым, 1997. – С. 3-22.

5 Адекенов С.М. Современное состояние и перспективы производства отечественных фитопрепаратов // Российские аптеки. - 2003. - №5. – С. 25

6 Ушбаев К.У., Абдрахманов С.А., Токешова Л.Е. Лекарственные и пищевые растения Казахстана в терапии некоторых заболеваний. Лекарственные и пищевые растения Казахсана в терапии некоторых заболеваний. – Алматы, 2005. - 158 с.

7 Прокопенко А.П. Сотворения та впроваджения упрактику рослинних лікарських засобів // Фарм. журн. - 1979. - №2. – С. 25-28.

8 Прокопенко А.П., Ветров П.П., Жуков Г.А. Современное состояние и пути повышения технического уровня фитохимических производств. Сообщение 1. Общие сведения о фитохимических препаратов // Тезисы докл. науч.-техн. совещ. Пути повышения эффективности производства и повышения качества фитохимических препаратов. – М., 1978. - С. 8-10.

9 Прокопенко А.П., Ветров П.П., Жуков Г.А. Современное состояние и пути повышения технического уровня фитохимических производств. Сообщение 1. Общие сведения о фитохимических препаратах и лекарственном сырье // Фармаком. – 1993. -№3. - С. 3-9.

10 Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения / под. ред. Т.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. –Спб.: Специальная литература, 1999. – 407 с.

11 Васильев А.С., Калинкина Г.И., Тихонов В.Н. Лекарственные средства растительного происхождения: справочное пособие. – Томск: СГМУ, 2006. – 122 с.

12 Atanasov A.G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review // Biotechnology Advances. – 2015. - №7. – P. 1-33.

13 Tyler V.E., Brady L.R., Robbers J.E. Pharmacognosy. - Philadelphia: Lea &Febiger, 1988. - 9th ed. - P. 75.

14 Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтического факультета. – М.: Медицина, 2007 . - 653 с.

15 Горяев М.И., Базалицкая В.С., Поляков П.П. Химический состав полыней. - Алма-Ата: Издательство Академии наук Казахской ССР, 1962. – 152 с.

16 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. - М.: МГУ, 1980. – 560 с.

17 Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. - М.: Медицина, 1977. – 255 с.

18 Лотова И.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. - М.: комКнига, 2007. – 512 с.

19 Пермяков А.И. Микротехника. - М.: МГУ, 1988. – С. 11-29.

20 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. - М.: МГУ, 1960. – 260 с.

21 Барыкина Р.П., Веселова Т.Д., Девятов А.Г. Справочник по ботанической микротехнике. - М.: МГУ, 2004. – 313 с.

22 Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. – С. 55-59.

23 Приказ МЗ Украины от 14.02.213 №118 «Лекарственные средства. Надлежащая практика культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения».

24 Приказ МЗ Белоруссии №88 от 29.11.2012 «Производство лекарственных средств. Надлежащая практика выращивания, сбора, хранения лекарственного растительного сырья».

25 Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Яценко-Хмелевский А.А. Лекарственные растения (Растения -целители): справ. пособие. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Высш. шк., 1983. - 400 с.

26 Горяев М.Й., Базалицкая В.С., Поляков П.П. Химический состав полыней. - Алма-Ата: Издательство Академии наук Казахской ССР, 1962.- 152 с.

27 Ханина М.А. Полыни Сибири и Дальнего Востока (фармаконостическое исследование и перспективы использования в медицине): дис. … док. фарм. наук. - Томск, 1999. - 335 с.

28 Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. - СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – С. 74 – 81.

29 Федосеенко В.М. Новая энциклопедия растений: мифы, целебные свойства, гороскопы, растительный календарь. - М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2003. - 736 с.

30 Словарь античности / пер. с нем. - М.: Прогресс, 1989. – С. 51-52.

31 Кузнецова М.А., Резникова А.С.Сказания о лекарственных растениях. - М.: Высш. шк., 1992. - 272 с.

32 Куркин В.А., Новодранова В.Ф., Куркина Т.В. Иллюстрированный словарь терминов и понятий в фармакогнозии: учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и фармацевтических

работников). – М.; Самара: ГП "Перспектива"; СамГМУ, 2002. - 188 с.

33 Минц И.П. Этимологический словарь латинских названий лекарственных растений / под ред. проф. А.Ф. Гаммерман. - Л., 1962. – С.10-11.

34 Ботвинник М.Н., Коган Б.М., Рабинович М.Б., Селецкий Б.П. Мифологический словарь: книга для учителя. - 4-е изд., испр. и перераб. - М.: Просвещение, 1985. – 23 с.

35 Новая энциклопедия растений: мифы, целебные свойства, гороскопы, растительный календарь / сост. В.М. Федосеенко. - М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2003. - 736 с.

36 Семенова А., Шувалова О. Лечение маслами. - СПб.: ИК "Невский проспект", 2002. – 91 с.

37 Государственный реестр лекарственных средств (официальное издание по состоянию на 1 февраля 2002 г.). - М.: Минздрав РФ, 2002. - Т.1. – 196 с.

38 The British Pharmacopoeia 2009. British Pharmacopoeia. - London: The Stationery Office, 2009. – Vol. 3. – 10952 p.

39 Михайлов И.В. Современные фитотерапевтические препараты. - Справочник. - М.: СтарКо, 1997. - 144 с.

40 Оуди П. Полный медицинский травник: практическое руководство по траволечению. - Лондон; Нью-Йорк; Сидней; Дели; Париж; Мюнхен; М.; Йоханнесбург: A Dorling Kindersley Book, 2001. - 192 с.

41 Прудниченко В.А. Опыт применения полынных сигарет в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-хрящевой ткани (остеохондроз и артрозы) // Практическая фитотерапия. - 2002. - №4. – С. 23-26.

42 Зарубина Л.А. Фармакогностическое исследование полыни серой как возможного источника антимикробных средств: автореф. … канд. фарм. наук. - Уфа, 1995. - 25 с.

43 Зарубина Л.А., Калинкина Г.И. Полынь серая - возможный источник лекарственных средств антимикробного действия // Состояние и перспективы развития фармации в Сибири и на Дальнем Востоке: Тез. докл. науч. - практ. конф. – Томск: НИИ фармакол. Томск, науч. Центра АМН СССР; Томск, науч. об-во фармацевтов, 1991. – Т. 4, №1. - С. 133- 134.

44 Итжанова Х.И. Фармакогностическое изучение полыни гладкой и разработка лекарственной формы арглабина: автореф. ... канд. фарм. наук. - Томск, 2003. - 25 с.

45 Калинкина Г.И. Фармакогностическое исследование эфиромасличных растений флоры Сибири: дис. … док. фарм. наук. - Томск, 1995. - 298 с.

46 Коновалов Д.А. Фотохимическое изучение полыни метельчатой и тысячелистника обыкновенного и использование их при создании противогрибкового препарата: автореф. ... канд. фармац. наук. - Пятигорск, 1991. - 19 с.

47 Сейдахметова Р.Б. и др. Противовоспалительные свойства эфирного масла *Artemisia glabella* Kar. et Kir. Растительные ресурсы. - 2002. - Т. 38, вып.1. - С. 102-107.

48 Сейдахметова Р.Б. и др. Химический состав и биологическая активность эфирного масла полыни гладкой // Химико-фармацевтический журнал. - 2002. - Т. 36, №3.- С. 27-30.

49 Ханина М.А. Полыни Сибири и Дальнего Востока (фармаконостическое исследование и перспективы использования в медицине): дис. … док. фарм. наук. - Томск, 1999. - 335 с.

50 Горяев М.И. Эфирные масла флоры СССР. - Алма-Ата, 1952. - 378 с.

51 Дикорастущие полезные растения России / отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. - СПб.: Издательство СПХФА, 2001. - С. 74 - 81.

52 Николаевский В.В. Ароматерапия: справочник. - М.: Медицина, 2000. - 336 с.

53 Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Дополнение к 1-7-му томам. – СПб.: Мир и семья -95,1996. – Ч. 1-2. – С. 312-315.

54 Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство *Asteraceae (Compositae).* - СПб.: Наука, 1993.- С. 30-73.

55 Фруентов Н.К. Лекарственные растения Дальнего Востока. - Хабаровск: Кн. Изд., 1972. – С. 317 – 319.

56 Афанасьев К.С. Семейство сложноцветные – *Asteraceae* // В кн.: Флора СССР. - М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1961. - Т. 26. – С. 425-631.

57 Борисова А.Г. Семейство сложноцветные – *Asteraceae* // В кн.: Флора СССР. - М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1959. - Т. 25. - 571 с.

58 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1966. - Т. 9. –133 с.

59 Tan R.X. et al. Biologically active substances from the genus Artemisia // Planta Medica. – год. - №64 (4). - P. 295-302.

60 Valles J. et al. The genus artemisia and its allies: phylogeny of the subtribe Artemisiinae (Asteraceae, Anthemideae) based on nucleotide sequences of nuclear ribosomal DNA internal transcribed spacers (ITS) // Plant biology. – 2002. - №5. - P. 274-284.

61 Bora K.S., Shama A. The genus Artemisia: A comprehensive review // Pharmaceutical Biology. – 2011. – Vol. 49, №1. - P. 101–109.

62 Abad M.J. et al. The Artemisia L. genus: A review of bioactive essential oils // Molecules. - 2012. - Vol. 17, №3. – P. 2542-2566.

63 Atanasov A.G. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review // Biotechnology Advances. – 2015. - №3. - P. 1-33.

64 Zhao Y. et al. UFLC/MS-IT-TOF guided isolation of anti-HBV active chlorogenic acid analogues from Artemisia capillaris as a traditional chinese herb for the treatment of hepatitis // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. - №156. - P. 147–154.

65 Wu T.S. et al. New constituents and antiplatelet aggregation and anti-HIV principles of Artemisia capillaris // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2001. - №9. - P. 77–83.

66 Anaya-Eugenio G.D. et al. Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from Artemisia ludoviciana Nutt // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. - Vol. 155, №1. - P. 416–425.

67 Heinrich M. et al. Medicinal plants in Mexico: healers' consensus and cultural importance // Social Science and Medicine. – 1998. - Vol. 47, №11. - P. 1859-1871.

68 Jeong D. et al. Anti-inflammatory activities and mechanisms of Artemisia asiatica ethanol extract // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. - Vol. 152, №3. - P. 487–496.

69 Aggarwal S. et al. An extract of Artemisia dracunculus L. stimulates insulin secretion from β cells, activates AMPK and suppresses inflammation // Journal of Ethnopharmacology. – 2015. - №170. - P. 98–105.

70 Ribnicky D.M. et al. Toxicological evaluation of the ethanolic extract of Artemisia dracunculus L. for use as a dietary supplement and in functional foods // Food and Chemical Toxicology. – 2004. - №42. - P. 585–598.

71 Ahmad W. et al. Evaluation of antidiabetic and anti-hyperlipidemic activity of Artemisia indica Linn (aerial parts) in Streptozotocin induced diabetic rats // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. - Vol. 151, №1. - P. 618–623.

72 Watson L.E. et al. Molecular phylogeny of subtribe Artemisiinae (Asteraceae), including Artemisia and its allied and segregate genera // BMC Evolutionary Biology. – 2002. - Vol. 17, №2. - P. 1-12.

73 De Lima T.C., Morato G.S., Takahashi R.N. Evaluation of the central properties of Artemisia verlotorum // Planta Medica. – 1993. - Vol. 59, №4. - P. 326-329.

74 Tyler V.E., Brady L.R., Robbers J.E. Pharmacognosy. - 9th ed. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1988. – 75 p.

75 Judzentiene A. et al. Toxic Activity and Chemical Composition of Lithuanian Wormwood (Artemisia absinthium L.) Essential Oils // Records of Natural Products. – 2012. - Vol. 6, №2. - P. 180-183.

76 Hortipedia Commons, Artemisia maritima (photo) // Retrieved from http://commons.hortipedia.com/images/d/dc/Artemisia_maritima_photo_file_199KB.jpg

77 Farooq A., Tahara S.Z. Biotransformation of two cytotoxic terpenes, alfa-santonin and sclareol by Botrytis cinerea // Naturfosch [C]. -2000. – Vol.55, №9-10. – P. 713-717.

78 Braulio M.F. Natural sesquiterpenoids // Natural Products Reports. -1999.- №16. - P. 711-730.

79 Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Семейство Lycopodiaceae – Ephedraceae. – СПб.: Мир и семья-95, 1996. – Ч. 1-2. – 571 с.

80 Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae). – СПб.: Наука, 1993. - 352 с.

81 Beekman A.C. et al. Sesquterpeni lactonici farmacologico // Planta medica. - 1998. - №64. - P. 7615.

82 Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов.

- Алма-Ата, 1997. - 211 с.

83 Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. - М., 1998. - 320 с.

83 Грибель Н.В., Пашинский В.Г. Новые данные по противоопухолевой активности настойки Artemisia absinthium L. // Раст. ресурсы. - 1999. –Т.27, вып. 4. – С. 65-69.

84 Yasuo Abe, Tadatsugu Harukawa, Hisashi Ishikawa, Takuichi Miki, Masao Sumi, Tadashi Toga.3.Santonin. III.[1] The Total Synthesis of Santonin[2] // J. Am. Chem. Soc. - 1998 .- Vol. 78, №7.- P. 1422-1426.

85 Antoine E. Greene. Chemical constitution and anthelmintic action[+] of santonin // Eur J Med Chem. – 2009. - Vol. 44, №9. – P. 739-45.

86 Биографии великих химиков / пер. с нем.; под ред. Быкова Г.В. – М.: Мир, 1998. - 320 с.

87 Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. – М.: ВШ, 1997. - 656 с.

88 Муравьева Д.А., Мягкая Л.И., Петров М.И. идр. Материалы к изучению полыней Северного Кавказа как противоглистных средств // Ученые записки ПГФИ. - 1998. –Т.5. – С. 5-13.

89 Гафуров Н.М., Сейтембетов Т.С., Адекенов С.М. и др. Синтез и биологическая активность новых производных α-сантонинов и эстафиатина // Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности: тр.респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию ученого М.Н.Мухаметжанова. – Караганда, 2000. – С. 80-82.

90 Birladeanu L. The stories of santonin and santonic acid // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. -2003. – Vol.42, №11. – P. 1202-1208.

91 Tani S., Fukamiya N., Kiykawa N. et al. Antimalerial agents. 1.alpha-Santonin-derived cyclic peroxide as potential antimalarial agent // J. Med. Chem. – 1995. -Vol.28, №17. – P.43-44.

92 Розенблюм Ю.Н., Стернзат С. Получение галенового препарата из полыни цитварной // Медицинская промышленность СССР. – 1996. -№2. –С.29-32.

93 Mabtin M., Moran A., Carron R. et al. Antipyretic activity of α- and β-santonin // Journal of Ethnorharmacology. – 1998. – Vol. 23, №2-3. – P.285-290.

94 Marco J., Barbera O Natural products from the genus Artemisia L. In: Studies in Natural Products Chemistry // Atta ur Rahman eds. - Amsterdam, 1990. – Vol. 7. – P. 201-264.

95 Kawai S., Kataoka T., Sugimoto H., Nakamura A., Kobayashi T., Arao K., Higuchi Y., Nagai K. Santonin-related compound 2 inhibits the expression of ICAM-1 in response to IL-1 stimulation by blocking the signaling // Immunopharmacology. -2000. - №6. – P. 3109.

96 Танагузова Б.М., Ивасенко С.А., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. К стандартизации отчественных фитопрепаратов на основе эфирных масел // Фармация Казахстана. - 2005. – Спец.вып.- С. 25-26.

97 Танагузова Б.М., Садырбекова Д.Т., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. К стандартизации эфирных масел полыни // В сб.: Новые достижения в создании

лекарственных средств растительного происхождения. –Томск, 2006. – С. 314-317.

98 Ivasenko S. A., Tanaguzova B.M., Sadyrbekov D.T., Atazhanova G. A., Adekenov S. M. Chemical research of Artemisia albida's essential oil // 6th International symposium on the chemistry of natural compounds. - Ankara, 2005. -P. 67.

99 Танагузова Б.М., Садырбекова Д.Т., Атажанова Г.А., Адекенов С.М., Арыстанова Т.А. Изучение состава эфирных масел дикорастущих видов полыни // Фармация Казахстана. -2006. – №3. – С. 41-42.

100 Танагузова Б.М., Садырбекова Д.Т., Атажанова Г.А., Адекенов С.М., Арыстанова Т.А. Унифицированная методика определения эфирных масел дикорастущих видов полыней // Фармация Казахстана. - 2006. – №4. – С. 43-44.

101 Ивасенко С.А. Химическая модификация и биологическая активность сесквитерпеновых лактонов α-сантонина и гроссгемина: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.10. - Караганда, 2004. - 140 с.

102 Ivasenko S.A., Edilbaeva T.T., Kulyyasov A.T., Atazhanova G.A., Drab A.I., Turdybekov K.M., Raldugin V.A., Adekenov S.M. Structure and biological activity of α-santonin chloro-derivatives // Chem. of Nat. Comp. - 2006. -Vol. 42, №1.- P. 36-40.

103 Большая медицинская энциклопедия. - 3-е изд. - М.: Издательство, 1998. -Т.22. – 521 с.

104 Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. Пищевая промышленность. - М., 1999. – 276 с.

105 U.S. pharmacopoeia.- 24th ed. - 2000. - 215 p.

106 British pharmacopoeia.- 20th ed.- 2002. -315 p.

107 Japanese Pharmacopoeia.- 14th ed., 17th ed.- 2003. – 220 p.

108 Clemo G.R., Haworth R.D., Walton E. Stereoselective synthesis from santonin // Chem.Soc. -1996. - №6. – P. 2579.

109 Woodward R.B., Yates P. Stereoselective synthesis of 7,11-guaienolides from santonin // Chemand Ind. - London, 1999. – 953 p.

110 Woodward R.B., Yates Peter. The Structure of γ-Metasantonin // J. Am. Chem. Soc. - 1999. - Vol. 85, №5. - P. 551-553.

111 Birladeanu Ludmila. Angewandte Chemie. The stories of santonin and santonic acid. - International ed. in English, 2003. – 205 p.

112 Майо П.Д. Терпеноиды растений. - М.: Изд-во иностранной литературы, 1963. - 494 с.

113 Woodward R.B., Brutschy F.J., Baer H. Antifungal Activity // J.Am. Chem.Soc. -1998. - №70. – P. 4216.

114 De Kraker J.W., Franssen M.C. et al. Chemical constitution of santonin // J. of the American Pharmaceutical Association. - 2006. - Vol. 16, issue 7. - Article 1.

115 Loftfield R.B., Schaed L. Sesquiterpene Lactones from Neurolaena Oaxacana // J.Am. Chem.Soc. - 1998. – №76. – P. 35.

116 Moreno-Dorado F. J., Guerra M.,. Aladro F. J, Bustamante J. M., Jorge Z. D., Massanet G. M. Sesquiterpene Lactones // J. Nat. Prod. -2000. - №63. –P. 934.

117 Barton D.H., Taylor W.C. Sesquiterpene Lactones // Proc. Chem.Soc. - 1997. - №18. - 96 p.

118 Bruderer H., Arigoni D., Jeger O., Helv. Sesquiterpene Lactones // Chim. Acta. - 1996. - №39. – P. 858.

119 Blay Bargues V., Cardona Collado Garcia, Munoz Pedro. Stereoselective synthesis of 7,11-guaien-8,12-olides from santonin. Synthesis of podoandin and (+)-zedolactone A // J Org Chem. - 2000. - Vol. 65. – P. 2138-2144.

120 Passreiter C.M., Sandoval-Ramirez J., Wright C.W. Sesquiterpene Lactones from Neurolaena Oaxacana // J. of the Nat. Products. - 1999. - Vol. 62. - P. 1093.

121 Vajs V., Todorovic N., Ristic M., Tesevic V., Todorovic V., Janackovic P., Marin P., Milosavljevic S. Guaianolides from Centaurea-Nicolai-Antifungal Activity // Phytochemistry. - 1999. -Vol. 52. - P. 383.

122 Vardanian S.A. Phytotherapy of bronchial asthma in medieval Armenian medicine // Ter. Arkh. – 1978. - Vol. 50. - P. 133-136.

123 Morsy T.A., Mazyad S.A.M., El-Sharawy I.M.A. The llarvicidal activity of solvent extracts of three medicinal plants against third instar larvae of Chrysomia albiceps // J.Egypt.Soc.Parasitol. – 1998. - Vol.28, №3. - P. 699-709.

124 Grange J.M., Davey R.W. Detection of antituberculosis activity of plant extracts // J.Appl.BActeriol. – 1990. - Vol. 68, №6. - P. 587-591.

125 Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Бекежанова Т.С., Тохтахунова А.А. Пути и перспективы использования в медицине полыни цитварной // Вестник КазНМУ. – 2014. - №5. – С. 177-179.

126 Бекежанова Т.С., Тохтахунова А.А., Сакипова З.Б., Омарова Р.А. Использование в народной и официальной медицине полыни цитварной (Artemisia cina) // Инновации в здоровье нации. Proceeding of conference: матер. II всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб.: СПХФА, 2014. – С. 297-300.

127 Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Бекежанова Т.С., Тохтахунова А.А. Полынь цитварная как источник БАВ для использования в медицине // Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике: матер. III научно-практической конференции с международным участием. – Алматы, 2014. – С. 15-16.

129 Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрінің 2015 жылғы 23 қыркүйектегі, №7-1/848 бұйрығы. Ветеринариялық препараттарды, жемшөп пен жемшөп қоспаларын өндіру, сақтау және өткізу жөніндегі ұйымдарға қойылатын ветеринариялық (ветеринариялық-санитариялық) талаптарды бекіту туралы.

130 Усенко В.А. Лицензирование в европейском союзе: фармацевтический сектор. - Морион Лтд, 2013. - 456 с.

131 Бекежанова Т.С., Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Ибрагимова Л.Н., Шукирбекова А.Б., Нурбайулы А. Дәрмене жусаны (*Artemisia cina* Berg.) дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясын жасау // Вестник КазНМУ. – 2016. - №4. – С. 318-320.

132 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. - Т.1. - 592 с.

133 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2014. - Т.3. – 872 с.

134 Бекежанова Т.С., Курбатова Н., Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Шукирбекова А.Б., Нурбайулы Н. Анатомо-морфологическое исследование Artemisia cina Berg // Вестник АТУ. – 2017. - №1. – С. 69-74.

135 Bekezhanova T.S, Sakipova Z.B., Omarova R.A., Terninko I.I., Shukirbekova A.B., Sadykova A.A. Determintion of certain pharmaco-technological parameters of a medicinal plant Artemisia Cina // Фармация Казахстана. – 2015. - №9. – С. 57-59.

136 Бекежанова Т.С., Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н., Тілеуберді Н., Елеуова А., Хамзина Н. Разработка критериев качества лекарственного сырья травы полыни цитварной (*Artemisia cina.*) // «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике»: сб. матер. V науч.-практ. конф. с междунар. участием посвященной, 25-летию независимости Республики Казахстан. – Алматы, 2016. – С. 66.

137 Bekezhanova T.S., Mamatova A.S., Nurbayuly A., Sakipova Z.B., Omarova R.A., Shukirbekova A.B. Development of criteria for quality of medicinal herb Artemisia cina // Expo on Drug Discovery & Designing: Accepted Abstracts 2nd International Conference. – Rome: Italy, 2016. – P. 66.

138 Бекежанова Т.С., Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Шукирбекова А.Б., Нурбайулы А. Разработка матричной настойки для гомеопатических препаратов из травы полыни цитварной (*Artemisia cina* Berg.) // Журнал Медицина. – 2016. №11. – С. 14-19.

139 Бекежанова Т.С., З.Б. Сакипова, Р.А. Омарова, А.Б. Шукирбекова, М. Альчимбаева. Разработка технологии получения экстракта из лекарственного растительного сырья *Artemisia cina* // Астана Медицина журналы. – 2017. - №1. – С. 227-233

140 Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Бекежанова Т.С. Садыкова А.А. Разработка технологии получения жидкого экстракта из Artemisia Cina // «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике»: сб. матер. IV науч.-практич. конф. с международным участием. – Алматы, 2015. – С. 8-9.

141 Сеченова И. Углекислотные экстракты // Фармацевтический вестник.- 2003. - №1. - С. 7-9.

142 Ветров П.П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами // Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. – Харьков, 1996. - С. 220-232.

143 Дадашев М.Н., Исаева Э.К. Основные факторы влияющие на интенсификацию процесса экстракции с применением сверхкритического диоксида углерода // РЖ Химия. – 1999, ноябрь - 21. - №210178.

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

145 Quirin K.W. Herbal CO2 extracts for skincare cosmetics // Business briefing: Global cosmetics manufacturing. – 2004. – P. 4.

146 Пехов А.В., Касьянов Г.И., Катюжанская А.Н. СО2-экстракция. Обзорная информация. - М.: АгроНИИТЭИПП, 1992. - 35 с.

147 Касьянов Г.И. Перспективы СО2 – технологии при переработке растительного сырья // Тезисы докладов международной научной конференции: «Прогрессивные технологии и техника в пищевой промышленности». – Краснодар: КубГТУ, 1994. – С. 36-37.

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

149 Пелипенко Т.В., Турышева Н.А., Тимофеенко Т.И. и др. Биологически активные вещества СО2-экстрактов из растительного сырья // Пищевая технология. - 1999. – №4. - С. 12-14.

150 Дильбарханов Р.Д., Байзолданов Т.Б., Устенова Г.О. и др. Углекислотная и сверхкритическая углекислотная экстракция как перспективный метод извлечения биологически активных веществ из лекарственных растений // Фармацевтический бюллетень. – 2008. - №1-2. - С. 29-33.

151 Бутто С. В., Касьянов Г. И., Коробицын В. С. и др. Использование экстракционных свойств жидкого диоксида углерода для извлечения ценных компонентов из растительного сырья. - Краснодар: КубГТУ, 1998. – 38 с.

152 Сизова И.Ю., Попова И.Ю., Водяник А.Р. Сравнительный анализ химического состава СО2 экстрактов // Сырье и упаковка. - 2004. - №5 (44). - С. 14 - 17.

153 Лепешков А. Г., Водяник А. Р., Аверин К. М. и др. Экстракция антиоксидантов виноградных косточек, извлеченных с помощью флюидов высокого давления» (AGFD) // Материалы Международного симпозиума по качественному менеджементу питательных препаратов. – Blacksburg, 2000.– С. 11-14.

154 Сидельников В.Н., Патрушев Ю.В., Сизова Н.В. и др. Сравнительный анализ состава пихтового масла, полученного воднопаровой дистилляцией и эфирно масличной фракции СО2 экстракта лапки пихты // Химия растительного сырья. – 2003. - №1. - С.79-85.

155 Бекежанова Т.С., Садыкова А.А. Возможность использования CO_2 экстрагирования для получения субстанции из травы полыни цитварной // Молодая фармация – потенциал будущего: матер. V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. – СПб., - 2015. – С.277.

156 Clayden J., Greeves N., Warren S. Determining Organic Structures. In: Organic Chemistry. - 2nd edition. - Oxford: Oxford University Press, 2012. - P. 56 - 60.

157 Hase T. Revised structure for hortensin, a flavonoid from Millingtonia hortensis // Phytochemistry. -1995. - №40 (1). - P. 287–290.

158 Amate Y. et al. Synthesis, biotransformation and stereochemistry of 6β-sesquiterpene lactones: syntheses of 6β-artepaulin, 11, 13-dihydro-6β-tuberiferin,

5, 15-dihydro-6β-oopodin, 4-epi-6β-vulgarin and 6β-vulgarin // Tetrahedron. - 1990. – Vol. 46, №19. - P. 6939-6950.

159 Zhu Y. et al. Unusual sesquiterpene lactones with a new carbon skeleton and new acetylenes from Ajania przewalskii // Food Chemistry. - 2010. - Vol. 118, №2. - P. 228-238.

160 Bekezhanova T.S., Wong S.H., Sakipova Z.B., Omarova R.A., Sadykova A.A., Boylan F. Chemical compounds isolated from *Artemisia cina* Berg. herb. // Pharmacy today and tomorrow – Theory and Practice: book of abstracts International Conference. – Lublin, 2015. – P. 115.

161 Bekezhanova T.S., Wong N.S.H., Sakipova Z.B., Omarova R.A., Ibadullayeva G.S., Shukirbekova A.B., Sadykova A.A., Boylan F. Chemical profiling of some species of Artemisia from Kazakhstan by means of high speed countercurrent chromatography // Book of abstracts 10th International Symposium on chromatography of natural products. – Lublin: Poland, 2016, june 6-9. – 110 p.

162 Segueni N., Zellagui A., Moussaoui F., Lahouel M., Rhouati S. Flavonoids from Algerian propolis // Arabian Journal of Chemistry. – 2013 // http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.05.013.

163 Ryakhovskaya T.V., Sapko O.A. Flavonoids of Artemisia cina // Chemistry of Natural Compounds. - 1985. – Vol. 21, №3. - P. 380-381.

164 Hernández Y.S. et al. Determination of parthenin in Parthenium hysterophorus L. by means of HPLC-UV: Method development and validation // Phytochemistry Letters. - 2011. - №4. - P. 134–137.

165 Miraldi E., Ferri S., Franchi G.G. Santonin: A New Method of Extraction from, and Quantitative Determination in Artemisia caerulescens ssp. cretacea (Fiori) Br.-Catt. & Gubell. by high-performance liquid chromatography // Phytochemical Analysis. - 1998. - №9. - P. 296-298.

166 Tyler V.E., Brady L.R., Robbers J.E. Pharmacognosy. - 9th ed. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1988. – P. 75.

167 Woerdenbag H.J., De Smet P.A., Scheffer J.J. Artemisia cina, in: De Smet, P. A. G. M., Keller, K., Hansel, R., and Chandler, R. F. (eds.).Adverse effects of herbal drugs. – Berlin: Springer-Verlag, 1997. - Vol. 3. – P. 15–20.

168 Sakipova Z., Wong N.S.H, Bekezhanova T., Sadykova A., Shukirbekova A., Boylan F. Quantification of santonin in eight species of Artemisia from Kazakhstan by means of HPLCUV: Method development and validation // The world's multidisciplinary Open Access journal, PLos One (USA). – 2017. – Vol. 12, issue 3 // http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173714.

169 Бекежанова Т.С., Ибадуллаева Ғ.С., Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Шукирбекова А.Б., Хайдарова М.А., Рапілбек Ж.Қ. Artemisia cina Berg. шөбінің фитосубстанциясының уыттылығын анықтау // Медицина. – 2017. - №8. – С. 134-137.

170 Ghasemi K., Ghasemi Y., Ebrahimzadeh M.A. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2009. – Vol. 22, №3. - P. 277-281.

171 Ren K., Torres R. Role of interleukin-1βduring pain and inflammation // Brain Research Reviews. - 2009. – Vol. 60, №1. - P. 57–64.

172 Cury Y., Picolo G., Gutierrez V.P., Ferreira S.H. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system // Nitric Oxide. - 2011. - №25. – P. 243–254.

173 Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L., Isakson P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 1994. – Vol. 91. - P. 12013-12017.

174 Lim H., Son K. H., Chang H. W., Bae K., Kang S.S., Kim H.P. Anti-inflammatory activity of pectolinarigenin and pectolinarin isolated from Cirsium chanroenicum // Biological and Pharmaceutical Bulletin. - 2008. – Vol. 31, №11. - P. 2063-2067.

175 Csupor D., Widowitz U., Blazsó G., Laczkó-Zöld E., Tatsimo J.S.N., Balogh A., Boros K., Dankó B., Bauer R., Hohmann J. Anti-inflammatory activities of eleven Centaurea species occurring in the carpathian basin // Phytotherapy Research. - 2013. - №27. - P. 540-544.

176 Khazir J., Singh P.P., Reddy D.M., Hyder I., Shafi S., Sawant S.D., Chashoo G., Mahajan A., Alam M.S., Saxena A.K., Arvinda S., Gupta B.D., Kumar, H.M.S. Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of a-santonin // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2013. - №63. - P. 279-289.

177 Kernan M.R., Faulkner D.J., Parkanyi L., Clardy J., de Carvalho M.S., Jacobs R.S. Luffolide, a novel anti-inflammatory terpene from the sponge Luffariella // sp. Experientia. – Basel;Switzerland: Birkhfiuser Verlag, 1989. - №45. – P. 98

178 McCall W.D., Tanner K.D., Levine J.D. Formalin induces biphasic activity in C-fibers in the rat // Neuroscience Letters. - 1996. – Vol. 208, №1. - P. 45-48.

179 Bars D., Gozariu M.., Cadden S.W. Animal models of nociception // Pharmacological Reviews. - 2001. - №53. - P. 597–652.

180 Dray A. Inflammatory mediators of pain // British Journal of Anaesthesia. - 1995. - №75. - P. 125-131.

181 Anna Bogucka-Kocka, Przemysław Kołodziej, Jagoda Abramek, Bekezhanova Tolkyn, Sakipova Zuriyadda, Omarova Roza. Cytotoxic and antihelmintic activity of Arthemisia cina extract // «Plant – the source of research material»: 5th International Conference and Workshop. - Lublin Poland, 2017. – P. 53.

182 Bekezhanova T.S., Omarova R.A., Sakipova Z.B., Shukirbekova A.B. Development of new highly effective and low-toxic drugs based on Artemisia cina herbs // «Achievements and Prospects for the Development of Phytochemistry»: Pharmaceutical Plant: Proceeding of the International research and Practice Conference. «International research and production holding «Phytochemistry» JSC. – Karaganda: Glasir, 2015. – P. 103.

183 Bekezhanova T.S., Sakipova Z.B., Omarova R.A., Shukirbekova A.B., Sadykova A.A. Marketing research of Kazakhstan pharmaceutical market of

antiparasitic drugs used in veterinary medicine // Фармация Казахстана. – 2016.- № 4. – С. 57-59.

184 Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Бекежанова Т.С., Тохтахунова А.А. Қазақстан республикасының фармацевтикалық нарығындағы гельминттерге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік шолу // ҚазҰМУ 85 жыл: жетістіктері мен келешегі халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция аясындағы «Клиникалық фармация: халықаралық тәжірибе мен Қазақстанның денсаулық сақтаудағы даму ерекшеліктері» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция жинағы. – Алматы, 2015. – Б. 90-93

ҚОСЫМША А

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на полезную модель, внесения сведений
в государственный реестр полезных моделей Республики Казахстан,
а также выдачи охранного документа
Форма ПМ-1

Заполняется РГП НИИС

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
25 ОКТ 2016		2016/0581.2	

☐ (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством

☐ (87) номер и дата международной публикации международной заявки

Нужное отметить знаком X

Заявление с реквизитами, проставленными РГП НИИС, является уведомлением о поступлении заявки

ЗАЯВЛЕНИЕ
о выдаче патента Республики Казахстан на полезную модель

В РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Министерства Юстиции Республики Казахстан

010000, г. Астана, Левобережье, Дом Министерств,
ул. Орынбор, дом 8, подъезд №1

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

Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен): **KZ**

(71) Заявитель(и):
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ и СР Республики Казахстан
050012 г. Алматы, ул. Толеби, 88
(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение.
Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе рядом с графой с кодом (72)

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

Прошу (просим) установить приоритет полезной модели по дате:

☐ подачи первой(ых) заявки(ок) в государстве-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона)

☐ подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона

☐ подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона

☐ приоритета первоначальной заявки (п. 5 ст. 20 закона)
(номер заявки _____, дата подачи _____)

☐ поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)

☐ (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	☐ (32) Дата испрашиваемого приоритета	(33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)

(54) Название полезной модели
Способ получения углекислотного экстракта травы полыни цитварной (*Artemisia cina*)

Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата)
050012 г. Алматы, ул. Толеби, 88, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

Телефон: Мобильный тел. Факс: Адрес электронной почты

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

Перечень прилагаемых документов	Кол-во л. в 1 экз.	Кол-во экз.
☐ приложение к заявлению		
☒ описание полезной модели	4	2
☒ формула полезной модели	1	2
☐ чертеж(и) и иные материалы		
☒ реферат	1	2
☐ документ об оплате подачи заявки		
☐ документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
☐ копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)		
☐ документы заявки на иностранном языке		
☐ доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя		
☐ другой документ (указать)		

(место для штампа НИИС)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘЛІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ "ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК ИНСТИТУТЫ" ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК КӘСІПОРНЫ

25 ОКТ 2016

Кіріс № 36250

Бет 18 Қолы АЗБ

№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой (рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен	Подпись(и) автора(ов)-заявителя(ей) и/или автора(ов)
Бекежанова Толкын Слямовна	050024, г. Алматы, мкр. Дархан, ул. Умирзакова 6	
Сакипова Зуриядда Бектемировна	050051, г. Алматы, Самал 3, д.12, кв. 16	
Омарова Роза Амиржановна	050000, г. Алматы, мкр. Аксай-4, д. 81, кв. 29	
Ибрагимова Лилия Николаевна	050062, г. Алматы, мкр. 2, д.11, кв. 25	
Шукурбекова Алма Боранбекова	010000, г. Астана, ул. Алматы 13, кв. 443	

Я (мы) _____ (Ф.И.О.)

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на полезную модель

Подпись(и) автора(ов):

Подпись:

И.о. ректора Н.К. Хамзина

подпись(и) заявителя(ей) (не являющегося(ихся) автором(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)

ҚОСЫМША Ә

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ
АРЫС ҚАЛАСЫНЫҢ
ӘКІМІ

АКИМ
ГОРОДА АРЫС
ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

160100, Арыс қ., Әл-Фарабя көш., 3. Тел.: 8 (725-40) 2-15-05,
факс: 8 (725-40) 2-14-00, ММ коды 1223526, СТН 581700000591, БСК KKMFKZ2A,
ЖСК KZ63070103KSN5817000, Арыс қаласының қазынашылық басқармасы

160100, г. Арыс, ул. Аль-Фараби, 3. Тел.: 8 (725-40) 2-15-05,
факс: 8 (725-40) 2-14-00, код ГУ 1223526, РНН 581700000591, БИК KKMFKZ2A,
ИИК KZ63070103KSN5817000, Управление казначейства г. Арыс

19 01 2016 жс № 87

РГП ПВХ «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

В соответствии письму КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова № 97-04-01-01-09 от 13.01.2016 г. разрешить доступ к лекарственному растительному сырью полыни цитварной, произрастающей на территории сельского округа Дермене с целью проведения научных исследований (пункт 3 статьи 42 Лесного Кодекса РК).

Ертай С.М.

00014

ҚОСЫМША Ә 1

АКТ ВНЕДРЕНИЯ №2

г. Есик «18» июня 2015 г

результатов PhD диссертационной работы Бекежановой Т.С.

Наименование: внедрение «Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin» GACP (Надлежащая практика выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения), и внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, разработка стандартных операционных процедур согласно реестра СОП, сбор и обработка после сбора полыни цитварной (*Artemisia cina* Berg.), разработка на их основе лекарственных средств фармакопейного качества.

1. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
2. Область применения: фармацевтическое производство
3. Основное содержание внедрения разработанного в рамках диссертационной работы: внедрение GACP , надлежащая практика культивирования и сбора лекарственного растительного сырья полыни цитварной состоит из следующих технологических стадий: подготовительные работы, идентификация, заготовка, обработка после сбора, сушка, маркировка и упаковка, хранение.
5. Формы и методы внедрения: сбор и обработка после сбора полыни цитварной (*Artemisia cina* Berg.), представляющего собой многолетнее травянистое растение семейства *Asteraceae*. Идентификацию растений проводили сотрудники «Института ботаники и фитоинтродукции» г. Алматы. Методология проведения идентификации включала определение ботанической видовой принадлежности, составление отчета (время и место сбора). В ходе полевых исследований указанный вид растения был собран в гербарий. В лабораторных условиях с целью изучения особенностей анатомической структуры растения растительный материал для сохранения прижизненного состояния был зафиксирован (т.е. каждый экземпляр был: разрезан на кусочки, величина которых составляла примерно до 40 мм; помещен в емкость с хорошо притертой пробкой и залит фиксирующим составом).
6. Эффективность внедрения: внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, обеспечит качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, увеличит номенклатуру и конкурентоспособность , снизит импортозависимость, предоставит возможность отечественным производителям выход на внешние рынки.

Директор ТОО «ФитОлеум» _____ (подпись) А.Ш.Курдоглы

Руководитель ООК _____ (подпись) А.Н. Куатова

М.П. организации

«18» июня 2015

Протокол № 2
От «18» июня 2015 г

Страница 1 из 1

ҚОСЫМША Б

ТОО «ФитОлеум»	ИНСТРУКЦИЯ ПО СБОРУ И СУШКЕ ТРАВЫ ПОЛЫНИ ЦИТВАРНОЙ

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ФитОлеум»
_____ Курдоглы А.Ш.
«__» _____ 20__ г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО СБОРУ И СУШКЕ ТРАВЫ *ARTEMISIA CINA* BERG.

	Ф.И.О., должность	Дата	Подпись
Согласовано	Сакипова З.Б., декан факультета фармации и технологии фармацевтического производства		
	Сермухамедова О.В., зам. директора ТОО «ФитОлеум»		
Разработано	Бекежанова Т.С. – PhD-докторант специальности 6D074800 - «Технология фармацевтического производства»		

Алматы 2015 г.

ҚОСЫМША В

«Утверждаю»
Генеральный директор
ТОО «Аптека № 84»
_____ Малецкий Ю.В.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование предложения для внедрения: матричная настойка «*Artemisia cina* Berg.» для приготовления гомеопатических лекарственных средств.

Название работы: Внедрение результатов работы по теме «Дәрмене жусанынан (Artemisia cina) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау»

Учреждение, автор: Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра технологии лекарств с курсом ТД, с курсом ИД, PhD-докторант Бекежанова Т.С., профессор Сакипова З.Б., профессор Омарова Р.А., PhD Ибадуллаева Г.С.

Источники информации:

1. Бекежанова, Т.С. Разработка матричной настойки для гомеопатических препаратов из травы полыни цитварной (*Artemisia cina* Berg.) / Т.С. Бекежанова, Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Шукирбекова А.Б., Нурбайулы А. // Журнал Медицина. – 2016. №11. – С. 14-19.

2. Zuriyadda, Sakipova.Quantification of santonin in eight species of Artemisia from Kazakhstan by means of HPLCUV: Method development and validation / ZuriyaddaSakipova, Nikki Siu Hai Wong, **Tolkyn Bekezhanova**, Sadykova, Alma Shukirbekova, Fabio Boylan // PLoS ONE 12(3). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173714

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Том III. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с.

4. The British Pharmacopoeia 2009. British Pharmacopoeia Volume III. - London: The Stationery Office, 2009. – 10952 p.

Где внедрено: ТОО «Аптека № 84»

ҚОСЫМША Г

«Утверждаю»
Директор ТОО «ФИТО-АРОМАТ»
Проскурин Б.М.

АКТ

Внедрения результатов научно – исследовательской работы по теме диссертации «Разработка технологии и стандартизация экстракта полыни цитварной (Artemisia cina)»

ТОО «ФИТО-АРОМАТ»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование учреждения: Внедрение результатов работы по теме «Разработка технологии и стандартизация экстракта полыни цитварной (Artemisia cina)»
Внедрены в инициативном порядке

Автор: исполнитель Салыкова А.А.

Форма внедрения: Получение в докритических условиях CO_2 экстрактов полыни цитварной (Artemisia Cina)

Эффективность внедрения: Подбор оптимальных условий (температура, давление) экстрагирования с достижением максимального выхода экстракта

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения:
Нет

Срок внедрения: с 06.10.2015г – постоянно

Ответственный за внедрение: Директор ТОО «ФИТО-АРОМАТ» Проскурин Б.М.

Исполнитель: Салыкова А.А.

ҚОСЫМША Д

№ 3/17
от 20.01.2017 г

УТВЕРЖДАЮ
Исполнительный директор
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»
_____ Цветикович М.Д.
«20» 01 2017 г.

АКТ
о внедрении основных результатов диссертационной работы PhD-докторанта КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Бекежановой Толкын Слямовны тема «Дәрмене жусанынан (*Artemisiacina*) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау»

Наименование предложения для внедрения: Дәрмене жусанынан (Artemisiacina) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау.
Учреждение, автор: Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра «Технологии лекарств с курсом ТД, с курсом ИД», PhD-докторант специальности «6D074800 – Технология фармацевтического производства» Бекежанова Толкын Слямовна.
Где внедрено: ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ».
Форма внедрения: Разработка состава и технологии таблеток под условным названием «Артегон» в практичесую деятельность в ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ». Приняты к внедрению научно-исследовательские разработки в соответствии с международным стандартом GLP и руководством по фармацевтической разработке ICHQ8.
Эффективность внедрения: Разработка состава и технологии таблеток под условным названием «Артегон».
Охраноспособность объекта научно-практического внедрения: Планируется получение патента на полезную модель.
Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет.

Исполнительный директор
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ» _____ Цветикович М.Д.

Исполнитель: _____ Бекежанова Т.С.

ҚОСЫМША Е

АК 5013 **АҚПАРАТ КАРТАСЫ**

02 | 03

5256 Құпиялық белгісі
ҚҚҰ – қызметтік қолданыс үшін
К – құпия
ӨК- өте құпия

Қайда: 050096, Алматы,
Бөгенбай батыр көшесі,221
ҚР ҒТА Ұлттық орталығы
т. 378-05-66

5409 Бекіткен күні: 25.04.2017

5418 Шығыс № күні: 322 04-1-04/05 25.04.2017

5436 **Инвентарлық №**: 0217РК00037

5517 **Мемтіркелу нөмірі**: 0116РК00132

5040 **Құжат түрі**
91 Қортынды есеп
28 Аралық есеп

5535 **Таратылу жағдайы**
55 Ақысыз беру
65 Келісімді бағамен беру

5715 Құжат тілі: орысша

5717 Жарияланымдар: отан – 5; шет ел – 1

5787 Көздер

5733 Кітап саны		5751 Қосымшалар	13	5760 Көркемдеу	18
5742 Жалпы беттер саны	94	5490 Патенттер		5778 Кестелер	31

7713 Қаржыландыру көлемі, мың теңге: 3 000.0

7020 **Ғылыми зерттеулер бағдарламасының шифрі**:

7021 **Шеберінде жұмыс істелін жатқан бағдарлама тапсырмасының шифрі** _____

9027 **Жұмыстың аталымы**

Дәрмене жусанынан (Artemisia cina) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау

7191 **Жұмыс түрі**
39 Іргелі ҒЗЖ
48 Қолданбалы ҒЗЖ
57 Тәжірибелі-конструкторлық, жобалау-конструкторлық
66 Жобалау-технологиялық

7137 **Қаржыландыру көзі**
13 Мембюджет қаражаты
22 Тапсырушының қаражаты
04 Меншікті қаражат
14 Отандық гранттар
21 Ғылым қоры
15 Халықаралық гранттар, қорлар
31 Басқалай

7326 **Сатуға ұсынылған өнім**
02 Технологиялық құжаттама
03 Әдістемелік құжаттама
04 Программалық құжаттама
05 Технология
06 Әдіс, тәсіл
07 Модель
08 Материалдар
09 Қосылыстар
10 Препараттар
11 А.-ш. дақылдарының сорттары
12 А.-ш. жануарларының тұқымы
13 Коллекциялар
14 Базалар, мәліметтер банкі
15 Карталар
16 Стандарттар, нормативтер
45 Техника үлгісі
46 Автоматтандырылған жүйе
72 Сериялық өнім
73 Басқа (көрсетіңіз)

6183 **Есеп авторлары**
х.ғ.д., пофессор Омарова Р.А., фарм.ғ.д., профессор Сакипова З.Б.

Жұмыстың орындаушы-ұйымы туралы мәліметтер

2457 БТӨМ коды	2934 Телефоны	3033 E-mail	2754 Қаласы
38984223	8-707-738-38-59 8-777-235-02-02	omarova-r@list.ru sakipova@achipelag.kz	Алматы

1332 Министрліктің (ведомствоның) қысқаша аталымы: ҚР ДСӘДМ

2151 Ұйымның толық аталымы
ШЖҚ РМК «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» ҚР ДСӘДМ

2358 Ұйымның қысқаша аталымы: С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ

2655 Ұйымның мекен-жайы (индекс, республика, облысы, қаласы, көшесі, үйі)

050000, Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Төле би көшесі, 88

9045 **Есептің атаулымы**

Дәрмене жусанынан (Artemisia cina) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау

9117 **Реферат**

Зерттеу сынасы болып дәрілік өсімдік шикізаты - дәрмене жусаны болып табылады.

Жұмыстың мақсаты - *Artemisia cina* шөбі негізінде жаңа фтопрепараттарды жасау, шикізат пен алынған субстанциялардың стандарттау параметрлерін жасау.

Ғылыми зерттеуді орындау үшін бұл жұмыста инновациялық технологияларды пайдаланып, зерттеуге кешенді жағдай жасалды, сонымен қатар фармакопеялық әдістер негізінде тәжірибелерді жасау заманауи деңгейде жасалды.

Зерттеу негізінде ең бірінші рет:

- Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы ветеринария саласында пайдаланатын гелминттерге қарсы дәрілік заттарды маркетингтік зерттеу жүргізілді;
- дәрмене жусаны ДӨШ фармакогностикалық және фармако-технологиялық зерттеу және оны стандарттау жүзеге асырылды;
- дәрмене жусаны ДӨШ және субстанцияға келесі құжаттар жасалынып және бекітілді: САПА СПЕЦИФИКАЦИЯСЫ, ТҰРАҚТЫЛЫҚ СПЕЦИФИКАЦИЯСЫ және АНАЛИТИКАЛЫҚ НОРМАТИВТІ ҚҰЖАТ ;
- Заманауи әдістері пайдаланып дәрмене жусанынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу технологиясын жасалынды;
- дәрмене жусаны шөбінен фитопрепараттарды жасаудың фармацевтикалық негіздемесін жасалынды;

5436 0217РК 00037

5699 Халықаралық топтастырғыш рубрикаларының кодтары

76.31

7510 **Жасалымның жүзеге асыруға дайындығы**

01 Қолдануға дайын	02 Тәжірибелік байқау	03 Өнеркәсіптік байқау

5634 ӘОК индекстері: 615.7:582.998.2:615.012/.014

5616 Тақырыптық рубрикалар кодтары

76.31

5643 Түйінді сөздер	7434 Күні
ДӘРМЕНЕ ЖУСАНЫ, ББЗ, ЭНДЕМИК, СЕСКВИТЕРПЕНДІ ЛАКТОН, ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІК, УЫТТЫЛЫҚ	31.01.2017

	Тегі, аты-жөні	Ғылыми дәрежесі, атағы	Қолы
Ұйым жетекшісі	6111 Хамзина Н.К	6210 м.ғ.д., профессор	
Жұмыс жетекшісі	6120 Омарова Р.А. Сакипова З.Б.	6228 х.ғ.д., профессор фарм.ғ.д., профессор	

ҚОСЫМША Ж

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым Министрлігі ғылым Комитетінің шаруашылық жүргізу құқығындағы Республикалық мемлекеттік кәсіпорныны «Ботаника және фитоинтродукция институты»

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН Министерства образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы к., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д», тел.
8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-04/257

«03» мая 2015 г.

Декану фармацевтического факультета
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова,
доктору фармацевтических наук,
профессору Датхаеву У.М.

Уважаемый Убайдула Махамбетович!

В ответ на Ваше письмо об оказании помощи в идентификации лекарственного сырья и определении сырьевых запасов дикорастущих лекарственных растений *Ziziphora bungeana* Juz., *Artemisia cina* Berg., *Artemisia gmelinii* Web. ex Stechm., *Artemisia aschurbajewii* C. Winkl. сообщаем, что научно-исследовательские работы по определению сырьевых запасов конкретных видов дикорастущих растений проводятся на платной основе после заключения хоздоговора с РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК на выполнении вышеуказанных услуг.

В настоящее время мы располагаем данными по запасам сырья применяемого в народной медицине вида *Ziziphora clinopodioides* Lam. (син. *Ziziphora bungeana* Juz.), полученными нами при выполнении бюджетных программ в 2000, 2004, 2006, 2014 годы (См. «Аннотированный список лекарственных растений Казахстана. – Алматы, 2014. – С. 96). В соответствии с современной ботанической номенклатурой по С.К. Черепанову (1995) *Ziziphora bungeana* Juz. является синонимом вида *Ziziphora clinopodioides* Lam. (Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). Спб.: Мир и семья. 1995). *Ziziphora clinopodioides* Lam. (син. *Ziziphora bungeana* Juz.) обеспечена сырьевой базой при объеме ежегодных возможных заготовок не более 1,0–2,0 т воздушно-сухой надземной фитомассы.

Для эндемичного и редкого вида *Artemisia cina* Berg., применяемого в официальной медицине, имеются устаревшие (1972, 1976 годы) сведения по запасам сырья на территории Сарыагашского и Алгабасского районов Южно-Казахстанской области (см. «Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана». – Алматы, 1994. – С. 71). Для оценки современного состояния природных популяций и запасов сырья *Artemisia cina* необходимы ресурсные исследования.

Для лекарственных видов *Artemisia gmelinii* Web. ex Stechm. и *Artemisia aschurbajewii* C. Winkl., применяемых в народной медицине, сведения о сырьевой базе отсутствуют, так как в природных условиях нами не были выявлены заросли промыслового значения и запасы сырья этих видов, соответственно, не определялись.

Генеральный директор РГП «Институт ботаники
и фитоинтродукции» КН МОН РК, академик КазНАЕН,
доктор биологических наук **Ситпаева Г.Т.**

Отв. исп.: зав. лаб. растительных ресурсов, член-корр. РАЕН,
доктор биологических наук Н.Г. Гемеджиева, тел.: 8727394-52-28

ҚОСЫМША И

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым Министрлігі ғылым Комитетінің шаруашылық жүргізу құқығындағы Республикалық мемлекеттік кәсіпорыны «Ботаника және фитоинтродукция институты»

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН Министерства образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-07/394

« 12 » октября 2015 г.

Декану фармацевтического факультета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова д.фарм.н., профессору Датхаеву У.М.

Уважаемый Убайдула Махамбетович !

В рамках договора о сотрудничестве №1 от 15 мая 2012 г. сотрудниками нашего Института проведено определение полученного гербарного материала.

В результате проведенной идентификации выявлено, что представлены следующие виды:

- *Artemisia cina* Berg
- *Artemisia gmelinii* Web.
- *Artemisia aschurbajewii* C. Winkl.

Генеральный директор, д.б.н. **Ситпаева Г.Т.**

Исп. Кудабаева Г.М.
394-74-04

ҚОСЫМША К

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

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК
_____
«___» _____201__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК
от "___" _____ 201__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного растительного сырья

Artemisia cina Berg.

Дермене жусан шөбі

Полынь цитварная трава

Лекарственное растительное сырье

Наименование и страна организации производителя

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «ФитОлеум», Казахстан

АНД РК 42 –
Вводится впервые

Срок введения установлен с
"____" _____ 201__ г.
Срок действия до
"____" _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ **ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

ҚОСЫМША Л

Кесте Л 1 - «Дәрмене жусан шөбі» (*Artemisia cina* Berg.*)*, Астра отбасысы (*Asteraceae*) ДӨШ тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 150714

Орамдау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %		Партия: 150714 Зерттеу басталған күні: 08.2014 ж Зерттеу аяқталған күні: 08.2016 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік Дәрмене жусан (Artemisia cina Berg.), Астра тұқымдасының (Asteraceae) отбасы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы: А. Макроскопия В. Микроскопия С. Гистохимиялық реакция D. Сантонинге сапалық реакция	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Көлденең кесіндісін 2-3 минутқа III Судан Р ерітіндісіне салғанда, эфир майларының жасыл түске боялады. Жұқа қабатты хроматография	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес	8, 5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4

Л 1 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	- қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес - органикалық қоспалар – 1.0 % артық емес - минералды қоспалар– 1.0 % артық емес	0,35 0,86 0,84	0,35 0,86 0,84	0,35 0,86 0,84	0,34 0,86 0,84	0,34 0,85 0,84	0,32 0,85 0,84	0,32 0,85 0,84
	Ұсақталған шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес -тесіктер өлшемі 0.2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер – 1.0 % артық емес -тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 19.0% артық емес - органикалық қоспалар - 1.0 % артық емес - минералды қоспалар - 1.0% артық емес	8.5 0.55 15.3 0,96 0,86	8,5 0,55 15.3 0,96 0,86	8,4 0,55 15.3 0,95 0,86	8,4 0,54 15.2 0,95 0,85	8,4 0,54 15.2 0,95 0,85	8,4 0,53 15.2 0,95 0,85	8,3 0,53 15.2 0,95 0,85
Кептіргендегі масса шығыны	13.0 % артық емес	8,5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,3	8,3
Сандық анықтау: - сантонин	2,5 % кем емес	2,62	2,62	2,62	2,61	2,61	2,61	2,60
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес					Сәйкес	Сәйкес

Кесте Л 2 - «Дәрмене жусан шөбі» (Artemisia cina Berg.), Астра отбасысы (Asteraceae) ДӨШ тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 250714

Буып-түю: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %					Партия: 250714 Зерттеу басталған күні: 08.2014 ж Зерттеу аяқталған күні: 08.2016 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік Дәрмене жусан (Artemisia cina Berg.), Астра тұқымдасының (Asteraceae) отбасы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы: А. Макроскопия В. Микроскопия С. Гистохимиялық реакция D. Сантонинге сапалық реакция	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Көлденең кесіндісін 2-3 минутқа III Судан Р ерітіндісіне салғанда, эфир майларының жасыл түске боялады. Жұқа қабатты хроматография	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат. - қарайған және қызарған шикізат	8, 5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4

Л 2 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	бөліктері– 10.0% артық емес - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес - органикалық қоспалар – 1.0 % артық емес - минералды қоспалар– 1.0 % артық емес Ұсақталған шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес -тесіктер өлшемі 0.2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер– 1.0 % артық емес -тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 19.0% артық емес - органикалық қоспалар - 1.0 % артық емес - минералды қоспалар - 1.0% артық емес	0,35 0,86 0,84 8.5 0.55 15.3 0,96 0,86	0,35 0,86 0,84 8,5 0,55 15.3 0,96 0,85	0,35 0,86 0,84 8,4 0,55 15.3 0,94 0,85	0,34 0,86 0,84 8,4 0,54 15.2 0,94 0,84	0,34 0,85 0,84 8,4 0,54 15.2 0,94 0,84	0,34 0,85 0,84 8,4 0,53 15.2 0,94 0,84	0,34 0,85 0,84 8,4 0,53 15.2 0,94 0,84
Кептіргендегі масса шығыны	13.0 % артық емес	8,5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4
Сандық анықтау: - сантонин	2,5 % кем емес	2,63	2,63	2,63	2,63	2,62	2,62	2,62
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес					Сәйкес	Сәйкес

Кесте Л 3 - «Дәрмене жусан шөбі» (Artemisia cina Berg.), Аста отбасысы (Asteraceae) ДӨШ тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 150814

Буып-түю: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %		Партия: 150814 Зерттеу басталған күні: 08.2014 ж Зерттеу аяқталған күні: 08.2016 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік Дәрмене жусан (Artemisia cina Berg.), Астра тұқымдасының (Asteraceae) отбасы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы: А. Макроскопия В. Микроскопия С. Гистохимиялық реакция D. Сантонинге сапалық реакция	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Көлденең кесіндісін 2-3 минутқа III Судан Р ерітіндісіне салғанда, эфир майларының жасыл түске боялады. Жұқа қабатты хроматография	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат. - қарайған және қызарған шикізат	8, 6	8,6	8,6	8,6	8,5	8,5	8,4

Л 3 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	бөліктері– 10.0% артық емес - қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес - органикалық қоспалар – 1.0 % артық емес - минералды қоспалар– 1.0 % артық емес Ұсақталған шикізат. - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес -тесіктер өлшемі 0.2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер– 1.0 % артық емес -тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 19.0% артық емес - органикалық қоспалар - 1.0 % артық емес - минералды қоспалар - 1.0% артық емес	0,36 0,84 0,83 8,5 0,57 15.4 0,93 0,85	0,36 0,84 0,83 8,5 0,57 15.4 0,93 0,85	0,36 0,84 0,83 8,5 0,57 15.4 0,93 0,85	0,35 0,84 0,83 8,5 0,57 15.4 0,93 0,85	0,35 0,83 0,82 8,5 0,56 15.3 0,92 0,85	0,35 0,83 0,82 8,5 0,56 15.3 0,92 0,85	0,35 0,82 0,82 8,5 0,55 15.3 0,92 0,85
Кептіргендегі масса шығыны	13.0 % артық емес	8,5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4
Сандық анықтау: - сантонин	2,5 % кем емес	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,61	2,61
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес					Сәйкес	Сәйкес

ҚОСЫМША М

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ФитОлеум»
_____
(фамилия, имя и отчество)
«__» _____ 20__ г.

ОТЧЕТ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПОЛЫНИ ЦИТВАРНОЙ ТРАВЫ

	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО			
РАЗРАБОТАНО			

ҚОСЫМША Н

Кесте Н 1 - *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 250715

Қаптау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %					Партия: 250715 Зерттеу басталған күні: 09.2015 ж Зерттеу аяқталған күні: 09.2017 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, ашық-жасыл жасыл дейін түсті сұйықтық	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	
Құрғақ қалдық	1,8% кем емес	2,1	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	
Салыстырмалы тығыздығы	0,835- 0,855%	0,844	0,844	0,843	0,843	0,843	0,843	
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, *5.1.4, 4 В категориясы*	Сәйкес						

Кесте Н 2 - *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 050815

Қаптау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %					Партия: 050815 Зерттеу басталған күні: 09.2015 ж Зерттеу аяқталған күні: 09.2017 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, ашық-жасыл жасыл дейін түсті сұйық масса	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	
Құрғақ қалдық	1,8% кем емес	2,2	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	
Салыстырмалы тығыздығы	0,835- 0,855%	0,847	0,846	0,845	0,845	0,843	0,843	
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес						

Кесте Н 3 - *Artemisia cina* Berg. матрицалық тұндырмасының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 150815

Қаптау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %		Партия: 150815 Зерттеу басталған күні: 09.2015 ж Зерттеу аяқталған күні: 09.2017 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, ашық-жасыл жасыл дейін түсті сұйық масса	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	
Құрғақ қалдық	1,8% кем емес	2,1	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0	
Салыстырмалы тығыздығы	0,835- 0,855%	0,844	0,844	0,843	0,843	0,843	0,843	
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, *5.1.4, 4 В* категориясы	Сәйкес						

ҚОСЫМША П

Кесте К 1 - Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактысының тұрақтылығын зерттеудің нәтижелері, серия 01ПЦ0416

Қаптама: дәрілік заттар үшін 50 мл қызғылт сары шыны сауыттар. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %					Партия: 01ПЦ0416 Зерттеудің басталу уақыты: 10.2015 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 10.2017 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасылға түске дейін	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес		
Сандық анықтау: - сантонин	3,0 % кем емес	3,76	3,76	3,76	3,75	3,74		
Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы	1,5 % көп емес	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3		
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В категориясы	Сәйкес						

Кесте П 2 - Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактысының тұрақтылығын зерттеудің нәтижелері, серия 02ПЦ0416

Қаптама: дәрілік заттар үшін 50 мл қызғылт сары шыны сауыттар. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %					Партия: 02ПЦ0416 Зерттеудің басталу уақыты: 10.2015 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 10.2017 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасылға түске дейін	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес		
Сандық анықтау: - сантонин	3,0% кем емес	3,75	3,75	3,75	3,75	3,74		
Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы	1,5 % көп емес	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2		
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В категориясы	Сәйкес						

Кесте П 3 - Дәрмене жусан шөбінің CO_2-экстрактысының тұрақтылығын зерттеудің нәтижелері, серия 03ПЦ0416

Қаптама: дәрілік заттар үшін 50 мл қызғылт сары шыны сауыттар. Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %					Партия: 03ПЦ0416 Зерттеудің басталу уақыты: 10.2015 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 10.2017 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасылға түске дейін	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес	сәйкес		
Идентификациясы: - сантонин - терпеноидтар - сесквитерпенді лактондар - флавоноидтар	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес	 Сәйкес Сәйкес Сәйкес Сәйкес		
Сандық анықтау: - сантонин	3,0 % кем емес	3,77	3,76	3,76	3,76	3,75		
Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы	1,5 % көп емес	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3		
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В категориясы	Сәйкес						

ҚОСЫМША Р

Товарищество с ограниченной ответственностью
ФИТО-АРОМАТ

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ТОО «ФИТО-АРОМАТ»
Проскурин Б.М. _____
«01» октября 2015г.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

На производство CO_2 экстракта полыни цитварной (Artemisia cina), полученного в докритических условиях

Согласовано:
Директор ТОО «ФИТО-АРОМАТ»
Проскурин Б.М. _____
«01» октября 2015г.

Рекомендовано к утверждению
Начальник производства
Проскурин Б.М. _____
«01» октября 2015г.

Разработчики:
PhD – докторант «ТФП» _____ **Бекежанова Т.С.**
Магистрант «ТФП» _____ **Садыкова А.А.**
д.фарм.н., доцент,
Научный руководитель _____ **Сакипова З.Б.**

Алматы 2015г.

ҚОСЫМША С

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

Заседания № 2

Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК)

Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова.

Дата заседания: 24 февраля 2016г.

Присутствовали:

Зам. председателя: к.м.н., Кудайбергенова Т.А. – MSc.Bioethics, визитинг-профессор КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова;

Секретарь: Шалабекова М.Т. Ст. методист ОМИ НИР НИИ ФПМ им Б. Атчабарова КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова.

Члены ЛЭК:

1. Ералиева Ляззат Тасбулатовна - д.м.н, доцент кафедры детских инфекционных болезней. Директор НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова;
2. Калмаханов Сундетгали Беркинулы – к.м.н., к.м.н. директор института сестринского дела;
3. Супиев Турган Курбанович. – д.м.н., профессор кафедры стоматологии ИПО;
4. Устенова Гульбарам Омаргазиевна - д.ф.н., доцент модуля «фармацевт-технолог», директор Учебного департамента фармации;
5. Смагул Айбек Оразакулы - м.н.с. ЦКП НИИ ФПМ им. Б.Атчабарова. Магистр права по специальности «Юриспруденция». Магистр Биотехнологии;
6. Аскарова Ажар Ерлановна - Магистр медицинских наук. Преподаватель кафедры патологической физиологии;
7. Кулимбетов Амангелди Сейтмагамбетович – д.м.н. профессор кафедры оториноларингологии;
8. Жакипбеков Кайрат Сапарханович - Магистр медицинских наук. Преподаватель модуля «Фарамацевт менеджер»;
9. Иманбаева Жайсан Абильсейтовна - к.м.н., доцент кафедры интернатуры и резидентуры по акушерству и гинекологии;
10. Кошкарбаев Ерболат Еркинович – старший преподаватель кафедры медицинского права, магистр международного права;
11. Кыжыров Жанбай Налтайханович – д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры по хирургии;
12. Батырбаева Динара Жармухановна - к.м.н., заведующая научной клинико-диагностической лабораторией, НИИ ФПМ им. Б.Атчабарова;
13. Стабаева Гульсум Сейдиловна – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии;
14. Искаков Бауыржан Самикович - д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры по терапии № 3;
15. Соколов Александр Дмитриевич - д.м.н., профессор кафедры нормальная физиология.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Дата: 24.02.2016г.

Рассмотрение материалов исследования: Заявка, регистрац. № **312**. Внутривузовский грант. PhD диссертационная работа. **«Разработка технологии и стандартизация новых лекарственных средств полыни цитварной (Artemisia cina)».** Главный исследователь: Бекежанова Т.С., PhD-докторант 2-го курса по специальности «ТФП». Научный руководитель: Сакипова З.Б., д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

На рассмотрение представлены следующие документы:

1. Аннотация НИР;
2. Заявка с протоколом планируемых экспериментов;

3. Профессиональная автобиография главного исследователя и его научного руководителя.

Эксперт № 1.: Цель: Полномасштабное исследование полыни цитварной, создание фитосубстанции и оригинальных средств противопаразитарного действия, исследование безопасности в рамках доклинических испытаний: Задачи: Определить острую и подострую токсичность фитосубстанций; Определить аллергизирующее действие. Резюме исследования: Определить острую и подострую токсичность экстракта из травы полыни цитварной; Определить аллергизирующее действие испытуемого средства.Виды исследования: токсикологическое. Характер исследований: острый. Оценка острой токсичности будет проведена на 36 белых беспородных белых мышах (масса 18-25 г.), которые будут разделены на 6 групп по 6 особей. Препарат будет введен однократно, перорально. Количество фармакологического вещества получаемого животными за один прием, рассчитывают на единицу массы тела животного в пересчете на действующее вещество. Все препараты будут вводится перорально в виде суспензии в воде очищенной в дозах: 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 мг/кг. Оценка подострой токсичности будет проведена в течение 3-4 недель на 36 белых беспородных белых мышах (масса 18-25 г.), которые будут разделены на 6 групп по 6 особей. В течение 2-х часов после введения действующего вещества постоянно следим за клиникой интоксикации, затем, наблюдение проводим в конце рабочего дня, ежедневно. Срок последующего наблюдения составит 14 суток, в течение которых оценивают состояние животных (частоту и глубину дыхания, сонливость, заторможенность реакций, координацию движений, цианоз ушей и хвоста, наличие судорог, потребление воды и корма, изменение массы тела, частоту мочеиспускания, количество и консистенцию фекальных масс, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители и др.). Статистический анализ будет проведен с помощью метода Литчфилда и Вилкоксона. Замечания по протоколу исследования - нет. **Заключение эксперта**: рекомендовать к одобрению.

Эксперт № 2.: Дизайн исследования представлен в неполной форме, частично описана методология, этапы исследования и т.д. Рекомендации эксперта по протоколу исследования: Протокол исследования описан в неполном объеме, указаны этапы, методы исследования, в некоторых разделах недостаточно информации: В протоколе исследования не описана методика по изучению аллергизирующего действия испытуемого средства, но в задачи исследования данный фрагмент входит. Необходимо указать количество и вид животных, их массу, дать подробное описание методики. Уточнить срок исследований, который определен в 2 месяца, а в протоколе исследования указан только апрель месяц. Согласно общепринятым методикам испытание токсичности рекомендуется проводить на животных, начиная с 500 мг на 1 кг массы животного, а в протоколе введение испытуемого средства предполагается с 1000 мг на 1 кг массы животного. Имеется ряд орфографических и пунктуационных ошибок. **Заключение эксперта**: рекомендовать к одобрению с поправками.

Принятое решение: Одобрить проведение исследования после устранения замечаний, без повторного рассмотрения ЛЭК.

Решение ЛЭК с рекомендациями экспертов по устранению замечаний было своевременно передано заявителю. Замечания устранены, ответы на вопросы экспертов предоставлены в полном объеме.

312

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ЛОКАЛЬНАЯ ЭТИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ

ПОСТАНОВИЛИ: Локальная Этическая Комиссия (ЛЭК) КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова считает представленные документы согласно рекомендациям экспертов ЛЭК соответствующими установленным этическим требованиям.

РЕШЕНИЕ ЛЭК: ОДОБРИТЬ проведение исследования: Внутривузовский грант. PhD диссертационная работа. «Разработка технологии и стандартизация новых лекарственных средств полыни цитварной (Artemisia cina)». Главный исследователь: Бекежанова Т.С., PhD докторант 2-го курса по специальности «ТФП». Научный руководитель: Сакипова З.Б., д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

Заключение об одобрении ЛЭК действует один год, с 24 февраля 2016 года по 24 февраля 2017 года. По истечении указанного срока необходимо представить в ЛЭК заключительный отчет о выполненной работе, не позднее 24 февраля 2017 года. Ответственность за представление в ЛЭК заключительного отчета по исследованию возлагается на главного исследователя Т.С. Бекежанову, PhD- докторант 2-го курса по специальности «ТФП» и ее научного руководителя З.Б. Сакипову, д.фарм.н., доцент, руководитель модуля «Фармацевт-технолог».

Зам председателя ЛЭК,
к.м.н., магистр биоэтики MScBioethics Кудайбергенова Т.А.

Секретарь: Шалабекова М.Т.

Исп.: Шалабекова М.Т.
оф. 3 38 70 90 вн. 7125

ҚОСЫМША Т

MEDICAL UNIVERSITY
OF LUBLIN

Chair and Department of Biology with Genetics
Chodźki 4A Street, 20-093 Lublin
Phone +48 81 448 7232, email:annakocka@umlub.pl
Head: dr hab. pharm Anna Bogucka-Kocka

KATEDRA I ZAKŁAD BIOLOGII Z GENETYKĄ
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. W. Chodźki 4A, 20-093 Lublin
Tel. 81 448-72-32

Lublin, 23. 02. 2017

ACT
of scientific work performed

Bekezhanova Tolkyn, 3 year PhD-student, 6D074800- Technology of pharmaceutical production of Asfendiyarov Kazakh National Medicinal University, Department of "Technology with a Course of Technology Disciplines, with a Course of Engineering Disciplines", 88, Tole bi av., 050012 Almaty, Kazachstan attained her scientific internship in Medical University of Lublin, in the Chair and Department of Biology with Genetics (23.01.2017-23.02.2017).

Dissertation thesis:.
THE CYTOTOXIC AND ANTIHELMINTIC ACTIVITY OF *ARTHEMISIA CINA* EXTRACT

Scientific consultants:
- Dr hab. n. farm. Anna Bogucka-Kocka, Head of Chair and Department of Biology with Genetics, Medical University of Lublin, Poland
- Dr Przemysław Kołodziej, Chair and Department of Biology with Genetics, Medical University of Lublin, Poland
- Dr Jagoda Abramek, Chair and Department of Biology with Genetics, Medical University of Lublin, Poland

The performed amount of research work:
1. Preparation of liquid medium for investigation of antihelmintic activity of extract
2. Application of extract in defined concentrations on a culture of nematoda
3. Staining and counting of live and dead nematodae in counting chambers
4. Seeding of cells of nonadherent cell lines on a 12-well plates.
5. Application of the extract in certain concentrations.
6. Trypan blue staining and counting of live cells using Automated Cell Counter.
7. Analysis and interpretation of results.

Dr hab. n. farm. Anna Bogucka-Kocka
Specjalista Leku Roślinnego
Kierownik
Katedra i Zakład Bio
Uniwersytet Medy

Dr hab. Anna Bogucka-Kocka .....

Dr Przemysław Kołodziej .....

Dr Jagoda Abramek .....Jagoda Abramek.....

Tolkyn Bekezhanova PhD-student .....

ҚОСЫМША Ф

УТВЕРЖДЕН
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»
Директор
_____ М. Тальянов
«____» _____ 201__г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК
_____
«____» _____201__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК
от "___"_____ 201__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

«Артегон» таблеткалары

Таблетки «»Артегон

Дермене жусан шөбінің CO_2-экстракты

CO_2-экстракт травы полыни цитварной

Наименование и страна организации производителя

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Казахстан

АНД РК 42 –	Срок введения установлен с
Вводится впервые	"_____"_____ 201__ г.
	Срок действия до
	"_____"_____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ **ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

ҚОСЫМША Х

Кесте Х 1 - «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу, серия 01121216

Температура: (25 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %		Партия: 01121216 Зерттеудің басталу уақыты: 01.2017 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 01.2019 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді қалыпты, сызығы мен фаскасы бар. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар	сәйкес	сәйкес	сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа массасы 0.550 ден 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.60	0.60	0.60				
Ыдырағыштығы	Суда *Р* 15 мин артпау керек	9	8	7				
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.4	0.4	0. 4				
Қаттылық төзімділігі	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1				
Сандық анықтау: - сантонин	Таблетка 10 мг кем болмау керек	10.91	10.91	10.91				
Микробиологиялық тазалығы	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.	Сәйкес						

Кесте Х 2 - «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу, серия 02151216

Температура: (25 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %					Партия: 02151216 Зерттеудің басталу уақыты: 01.2017 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 01.2019 ж			
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді қалыпты, сызығы мен фаскасы бар. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар	сәйкес	сәйкес	сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа массасы 0.550 ден 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.59	0.59	0.58				
Ыдырағыштығы	Суда *Р* 15 мин артпау керек	8	7	7				
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.4	0.4	0. 4				
Қаттылық төзімділігі	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1				
Сандық анықтау: - сантонин	Таблетка 10 мг кем болмау керек	10.91	10.90	10.90				
Микробиологиялық тазалығы	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.	Сәйкес						

Кесте Х 3 - «Артегон» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу, серия 03201216

Температура: (25 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылық: (60±5) %		Партия: 03201216 Зерттеудің басталу уақыты: 01.2017 ж Зерттеудің аяқталу уақыты: 01.2019 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар.						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді қалыпты, сызығы мен фаскасы бар. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар	сәйкес	сәйкес	сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа массасы 0.550 ден 0.629 маңында. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ± 5%-дан артпау керек, ал 20 таблетканың 2 таблеткасында ±10% артпау керек.	0.59	0.59	0.60				
Ыдырағыштығы	Суда *Р* 15 мин артпау керек	8	7	7				
Үгітілгіштігі	1% пайыздан артпау керек	0.6	0.6	0. 5				
Қаттылық төзімділігі	3,5 Н кем болмау керек	3.8	3.9	4.1				
Сандық анықтау: - сантонин	Таблетка 10 мг кем болмау керек	10.93	10.93	10.93				
Микробиологиялық тазалығы	Препаратта өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны 10^3 бактериядан артық емес және 1 г-да 10^2 саңырауқұлақтан артық болмауы тиіс.	Сәйкес						